

Aus der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Detlev. K. Bartsch
des Fachbereichs Medizin der Philipps- Universität Marburg in Zusammenarbeit
mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
in Zusammenarbeit mit der Klinik für Thoraxchirurgie der Dr. Horst-Schmidt-
Kliniken Wiesbaden, Direktor: Prof. Dr. med. Joachim Schirren

Titel der Dissertation:

**Die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen und prognostische Faktoren
bezogen auf das Langzeitüberleben nach pulmonaler Metastasektomie
bei kolorektalem Karzinom**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Stefan Sponholz aus Worms

Marburg, 2014

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

26.08.2014

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. J. Schirren

1. Korreferent: Herr Prof. O. Rick

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1 Das kolorektale Karzinom	10
1.1.1 Anatomie und Pathologie	10
1.1.2 Risikofaktoren	15
1.1.3 Klinische Symptomatik	15
1.1.4 Diagnostik	16
1.1.5 Therapie	17
1.1.6 Nachsorge	21
1.2 Die Lungenmetastasen	22
1.2.1 Geschichte der thorakalen Metastasenresektion und der systematischen Lymphknotendissektion an der Lunge	22
1.2.2 Entstehung von Lungenmetastasen und thorakalen Lymphknotenmetastasen	24
1.2.3 Klassifizierung thorakaler Lymphknotenpositionen	27
1.2.4 Klinische Symptomatik	28
1.2.5 Diagnostik	29
1.2.6 Indikation	32
1.2.7 Therapie	33
1.2.8 Nachsorge	37
1.3 Ziel der Dissertation	37
2. Methodik.....	39
2.1 Patientenkollektiv	39
2.2 Datenerfassung	49
2.3 Durchführung des Follow-up	51
2.4 Statistische Auswertung.....	51

3. Ergebnisse	53
3.1 Patienteneigenschaften	53
3.2 Daten des Primärtumors	53
3.3 Metastasen bezogene Daten	54
3.4 Metastasektomie bezogene Daten	57
3.5 Rezidivmetastasen bezogene Daten	58
3.6 Follow-up Daten.....	59
3.7 Überlebensraten	59
3.7.1 Gesamtüberleben.....	59
3.7.2 Überleben nach LK-Status	60
3.7.3 Überleben nach krankheitsfreiem Intervall	61
3.7.4 Überleben nach Lokalisation des Primärtumors	62
3.7.5 Überleben nach Art der Lungenresektion.....	63
3.7.6 Überleben nach Anzahl der postoperativen Metastasen	64
3.7.7 Überleben nach Leber- und Lungenmetastasen	67
3.7.8 M-Status des Primärtumors.....	68
3.7.9 Ansprechen auf präoperative Chemotherapie	68
3.8 Cox-Regression multivariate Analyse von Einflussfaktoren	69
3.9 Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und weiteren Parametern	70
3.9.1 Lokalisation des Primärtumors	71
3.9.2 Art der Lungenresektion	71
3.9.3 Anzahl der Lungenmetastasen.....	72
3.9.4 Das Alter	73
3.9.5 Das Geschlecht	73
3.9.6 Die Histologie des Primärtumors	73
3.9.7 Das Grading des Primärtumors	73
3.9.8 Das TNM-Stadium des Primärtumors.....	74
3.9.9 KFI zwischen der Resektion des Primärtumors und Metastase	74

3.9.10 Chemotherapie bei der Behandlung des Primärtumors.....	75
3.9.11 Chemotherapie vor der Lungenmetastasektomie.....	75
3.9.12 Art der Metastasierung.....	75
3.9.13 Verteilung der Lungenmetastasen.....	76
4. Diskussion	78
4.1 Verteilung der Patienten und des Primärtumors	78
4.2 Überlebensraten	79
4.2.1 Gesamtüberleben.....	79
4.2.2 Überleben nach LK-Status	79
4.2.3 Überleben nach krankheitsfreiem Intervall	82
4.2.4 Überleben nach Lokalisation des Primärtumors	83
4.2.5 Überleben nach Art der Lungenresektion.....	85
4.2.6 Überleben nach Anzahl der postoperativen Metastasen	86
4.2.7 Überleben nach Leber- und Lungenmetastasen	87
4.2.8 Überleben nach M-Status des Primärtumors	89
4.2.9 Überleben nach Ansprechen auf präoperative Chemotherapie.....	89
4.3 Einfluss auf den Lymphknotenstatus	90
4.3.1 Lokalisation des Primärtumors	91
4.3.2 Art der Lungenresektion	92
4.3.3 Anzahl der Lungenmetastasen.....	93
4.3.4 Das Alter und das Geschlecht.....	94
4.3.5 Die Histologie und das Grading des Primärtumors.....	95
4.3.6 Das TNM-Stadium des Primärtumors.....	95
4.3.7 KFI zwischen der Resektion des Primärtumors und Metastase	96
4.3.8 Chemotherapie bei Primärtumor und präoperativ vor der Lungenmetastasektomie	97
4.3.9 Art der Metastasierung.....	97
4.3.10 Verteilung der Lungenmetastasen.....	97

5. Zusammenfassung.....	99
6. Summary	101
7. Literaturverzeichnis	103
Anlagen	110
Lebenslauf	114
Verzeichnis der akademischen Lehrer	116
Danksagung.....	117
Ehrenwörtliche Erklärung.....	118

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung des kolorektalen Karzinoms	11
Abbildung 2: Chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinoms	18
Abbildung 3: Vorgehen bei potentiell R0-resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen	20
Abbildung 4: Vorgehen bei potentiell nicht R0-resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen	21
Abbildung 5: Schema der pulmonalen Lymphdrainage	26
Abbildung 6: Übersicht verschiedener Tumorentitäten, ihrer pulmonalen Lage und ihrem Lymphknotenbefall.	27
Abbildung 7: Einteilung thorakaler Lymphknoten	28
Abbildung 8: Postoperatives Dokumentationsschema der Lymphknotendisektion Nr. 1	40
Abbildung 9: Postoperatives Dokumentationsschema der Lymphknotendisektion Nr. 2	41
Abbildung 10: Schematische Darstellung der mediastinalen Lymphknotenpositionen	42
Abbildung 11: Bild eines komplett resezierten mediastinalen Lymphknotenkompartiments	42
Abbildung 12: Schematische Darstellungen der rechtsseitigen mediastinalen Lymphknotenpositionen	43
Abbildung 13: Intraoperative Sicht auf das rechte Mediastinum	43
Abbildung 14: Schema des rechten "lymphatic sump"	45
Abbildung 15: Intraoperative Sicht auf die rechtsseitigen interlobären Lymphknotengebiete nach der Resektion	45

Abbildung 16: Schematische Darstellung der linksseitigen mediastinalen Lymphknotenpositionen	46
Abbildung 17: Intraoperative Sicht auf das linke Mediastinum	47
Abbildung 18: Intraoperative Sicht auf das linke Mediastinum II	47
Abbildung 19: Schema des linken "lymphatic sump"	48
Abbildung 20: Intraoperative Sicht auf die linksseitigen interlobären Lymphknotengebiete vor und nach der Resektion	49
Abbildung 21: Anzahl der postoperativen Lungenmetastasen	56
Abbildung 22: Verteilung LK-Status.....	57
Abbildung 23: Gesamtüberleben	59
Abbildung 24: Überleben nach LK-Status	60
Abbildung 25: Überleben nach krankheitsfreiem Intervall	62
Abbildung 26: Überleben nach Primärtumorlokalisation	63
Abbildung 27: Überleben nach Art der Lungenresektion	64
Abbildung 28: Überleben nach Anzahl der Metastasen 1 vs. ≥ 2	65
Abbildung 29: Überleben nach Anzahl der Metastasen 1-9 vs. ≥ 10	66
Abbildung 30: Überleben nach Leber- und Lungenmetastasen.....	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grading des Kolorektalen Karzinoms	12
Tabelle 2: TNM-System der UICC (Union internationale contre le cancer) für Kolorektale Karzinome	12
Tabelle 3: Residualtumorstadium	13
Tabelle 4: Stadiengruppierung Kolorektales Karzinom	14
Tabelle 5: Ergebnisse der Überlebensraten	69
Tabelle 6: Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	70
Tabelle 7: Zusammenhang LK-Status und andere Parameter	77

1. Einleitung

In Deutschland gibt es pro Jahr ca. 26000 Sterbefälle aufgrund eines kolorektalen Karzinoms (Statistisches Bundesamt 2007). Bei beiden Geschlechtern liegt es an zweiter Stelle der häufigsten Todesursachen der malignen Erkrankungen. Beim Mann lag es im Jahr 2008 mit 35.350 Neuerkrankungen hinter dem Prostatakarzinom. Bei der Frau lag es im Jahr 2008 mit 30.040 Neuerkrankungen hinter dem Tumor der Brustdrüse an zweiter Stelle. Die jährliche Inzidenz des kolorektalen Karzinoms liegt bei Männern bei 63 / 100.000, bei Frauen bei 40 / 100.000 (Robert Koch- Institut 2012). Das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Erkrankungsalter der Frau liegt bei 73 Jahren, das des Mannes bei 69 Jahren. Insgesamt ergibt sich für beide Geschlechter eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 54% und ein relatives Überleben von 64% (Heinemann et al. 2010, Robert Koch-Institut 2007). Die Entstehung kolorektaler Karzinome wird einerseits durch genetische Faktoren, als auch durch Vorerkrankungen oder Ernährung beeinflusst (Heinemann et al. 2010, Schmiegel et al. 2008).

Das kolorektale Karzinom wird anhand der TNM- Klassifikation und der UICC- Stadien eingeteilt. Bereits bei Erstdiagnose zeigen sich bei 30% der Patienten bereits synchrone Metastasen. Die häufigsten Metastasierungslokalisationen sind die regionären Lymphknoten, die Leber, die Lunge und das Peritoneum (Pfannschmidt et al. 2010). Bei ca. 10-15% der Patienten mit einem Karzinom des Kolons oder des Rektums entstehen Lungenmetastasen, diese können sowohl durch lymphogene, als auch durch hämatogene Metastasierung entstehen (Heinemann et al. 2010, Isenmann et al. 2008, Limmer und Unger 2011).

Die Therapie von Lungenmetastasen sollte in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden. In Bezug auf Metastasen sind vor allem die Chemotherapie und die operative Metastasenresektion von Bedeutung. Ablative Therapieformen (z.B. die Radiofrequenzablation und die stereotaktische Bestrahlung) stellen lediglich palliative Therapieformen dar. In aktuellen Studien werden 5- Jahres- Überlebensraten nach kompletter Resektion der Lungenmetastasen von 40-68% angegeben (Pfannschmidt et al. 2010).

Ein in der Literatur häufig diskutierter Aspekt der Metastasen Chirurgie sind prognostische Faktoren. Obwohl die Metastasen Chirurgie im onkologischen Konzept einen festen Stellenwert hat, ist die Suche nach prognostischen Faktoren nicht abgeschlossen. Die Prognose eines Patienten hängt von mehreren Faktoren ab. In der Literatur einheitlich beschrieben und gut untersucht sind z.B. die komplette Metastasenresektion oder ein niedriger CEA-Wert, die für eine bessere Prognose im Verlauf sprechen (McAfee et al. 1992, Melloni et al. 2006, Pfannschmidt et al. 2010). Es gibt aber noch viele prognostische Faktoren, die in der Literatur kontrovers diskutiert werden. Hierzu gehören z. B. das krankheitsfreie Intervall (KFI) (Goya et al. 1989, Pfannschmidt et al. 2003, Takakura et al. 2010) oder synchrone vs. metachrone Leber- und Lungenmetastasen (Landes et al. 2010, Lee et al. 2008, Limmer et al. 2010, Saito et al. 2002, Shah et al. 2006, Zabaleta et al. 2011). Alles in allem fehlen prospektive Studien in der Metastasen Chirurgie, die operative Verfahren mit nicht-operativen Verfahren vergleichen.

Auch die systematische Lymphknotendisektion wird in der Literatur unterschiedlich gesehen. Bis heute ist sie noch kein fester Bestandteil der Metastasenresektion. Schon 1998 veröffentlichten Schirren et al. in Ihren Daten eine Lymphknotenmetastasierung von 19% bei Ihren Patienten mit kolorektalen Lungenmetastasen (Schirren et al. 1998). Dies zeigt, dass die Etablierung der systematischen Lymphknotendisektion einen langen Weg mit sich bringt. In einer Studie der European Society of Thoracic Surgeons gaben nur 13% der befragten Thoraxchirurgen an, dass sie eine komplette Lymphknotendisektion durchführen. Weiter sahen 81% der befragten eine absolute oder relative Kontraindikation zur Metastasenresektion bei einem präoperativen positiven mediastinalen Lymphknotenbefall (Internullo et al. 2008).

1.1 Das kolorektale Karzinom

1.1.1 Anatomie und Pathologie

Anatomie

Das ca. 1,5 m lange Kolon lässt sich in sieben Abschnitte unterteilen. Es beginnt mit dem Zäkum, das über die Ileozökalklappe mit dem Ileum des Dünndarms in Verbindung steht. Am Zäkum anhängend findet sich die Appendix vermiformis. Das Zäkum geht in das Colon ascendens über, über das Colon transversum geht es in das Colon descendens und schließlich in das Colon sigmoideum. Zwischen Colon ascendens und Colon transversum findet sich die rechte Colon Flexur, zwischen Colon transversum und Colon descendens die linke Colon Flexur. Das Colon sigmoideum geht fließend in das Rektum über. Dieses lässt sich wiederum in drei Abschnitte unterteilen. Das obere Rektumdrittel liegt bei 12 bis 16 cm ab ano, das mittlere zwischen 6 bis 12 cm ab ano und das untere Rektumdrittel liegt bei 0 bis 6 cm ab ano.

Das Kolon wird aus verschiedenen Arterien, die aus der A. mesenterica superior und aus der A. mesenterica inferior entspringen versorgt. Aus der A. mesenterica superior entspringen die A. ileocolica (versorgt die Appendix und das Zäkum), die A. colica dextra (Colon Ascendens, teils rechte Flexur) und die A. colica media (teils rechte Flexur, Colon transversum, teils linke Flexur). Aus der A. mesenterica inferior entspringen die A. colica sinistra (teils linke Flexur, Colon descendens), die Aa. sigmoideae (Colon sigmoideum) und die A. rectalis superior (oberes Rektumdrittel). Über die Riolan- Anastomose und die Drummond- Anastomose sind die Zuflüsse der A. mesenterica superior und die der A. mesenterica inferior miteinander verbunden.

Das Rektum wird im oberen Drittel, wie oben beschrieben, aus der A. rectalis superior versorgt. Das mittlere Rektumdrittel aus den Aa. rectalis mediae, die aus der A. iliaca interna entspringen und das untere Rektumdrittel aus den Aa. rectalis inferiores aus den Aa. pudendae.

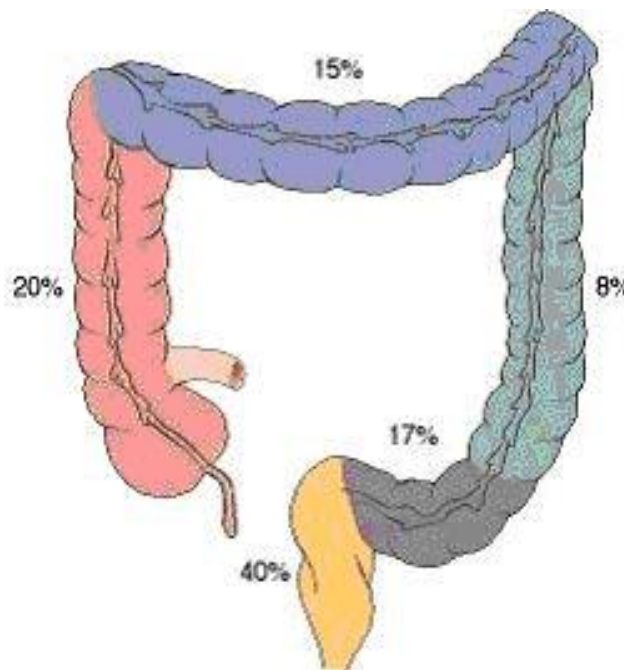
Der Venöse Abfluss des gesamten Kolons und des oberen Rektums erfolgt über die Vena Portae in die Leber. Der des mittleren und unteren Rektums über die V. Cava inferior. Dies spielt insbesondere bei der Entstehung von Leber- und Lungenmetasen eine Rolle.

Der lymphatische Abfluss verläuft entlang der arteriellen Versorgung über lokale parakolische und intermediäre Stammlymphknoten in zentrale paraaortale Lymphknoten. Von dort aus verläuft die Lymphe über weitere Stationen in den Ductus thoracicus (Kirsch et al. 2007).

Tumorpathologie

Das kolorektale Karzinom befindet sich zu ca. 57% im rektosigmoidalen Übergang, zu ca. 20% in aufsteigenden Kolonabschnitten, zu ca. 15% in querverlaufenden Abschnitten und ca. 8% im absteigendem Teil.

Abbildung 1: Verteilung des kolorektalen Karzinoms (Heinrich Heine Universität Düsseldorf 2012)



Zu 85-90% liegt ein Adenokarzinom vor, an zweiter Stelle findet sich das muzinöse Adenokarzinom (5-10%), das Siegelringkarzinom liegt mit ca. 1% an dritter Stelle. Andere Typen sind äußerst selten (Heinemann et al. 2010, Schmoll und Arnold 2006).

Das Grading des Tumors wird in fünf Stufen klassifiziert.

Tabelle 1: Grading des Kolorektalen Karzinoms (Schmoll und Arnold 2006)

G1	gut differenzierte
G2	mäßiggradig differenzierte
G3	schlecht differenzierte
G4	undifferenzierte Tumore
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

Des Weiteren wird das Kolonkarzinom in die TNM-Klassifikation und die UICC-Klassifikation eingeteilt.

Die TNM- Klassifikation ist wie folgt strukturiert:

Tabelle 2: TNM-System der UICC (Union internationale contre le cancer) für Kolorektale Karzinome (Schmoll und Arnold 2006)

T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muskularis propria
T3	Tumor inf. Subserosa oder nichtperitonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum oder infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden

N0	kein Anhalt für Befall regionärer Lymphknoten
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
Mx	das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

Die R-Klassifikation gibt an wie radikal eine Operation durchgeführt worden ist, d.h. ob nach der Resektion noch Residualtumor vorhanden ist oder nicht (Schmiegel et al. 2005).

Tabelle 3: Residualtumorstadium

R0	weder mikroskopisch noch makroskopisch erkennbarer Residualtumor
R1	mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor
R2	makroskopisch nachweisbarer Residualtumor (lokaler Tumorrest, bzw. belassene Lymph- oder Fernmetastasen)
Rx	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

Die UICC- Klassifikation lässt sich zur TNM-Klassifikation wie folgt in Verbindung setzen:

Tabelle 4: Stadiengruppierung Kolorektales Karzinom (Schmoll und Arnold 2006)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0
Stadium IIIB	T3, T4	N1	M0
Stadium IIIC	Jedes T	N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Die lymphogene, die hämatogene Metastasierung und die Ausbreitung per continuitatem sind die drei Arten der Tumorausbreitung. Die lymphogene Metastasierung erfolgt entlang der oben beschriebenen Lymphbahnen. Die hämatogene Metastasierung erfolgt zum größten Teil durch die Vena Portae in die Leber. Sie kann auch über die V. cava inferior direkt in die Lunge verlaufen (Heinemann et al. 2010, Isenmann et al. 2008). Bei Karzinomen die zwischen Zäkum und Colon transversum liegen, lassen sich die Metastasen zu 75-80 % in der Leber und zu 20-30% in der Lunge finden. Liegt das Karzinom im Rektum lassen sich die Metastasen zu 50-60% in der Leber und zu 45-50% in der Lunge finden (Schmoll und Arnold 2006). Des Weiteren lässt sich eine Metastasierung über die Leber und das Peritoneum in die Lunge feststellen. Weitere Metastasierungsorte sind das Gehirn, die Knochen, das Peritoneum und die Haut (Heinemann et al. 2010, Isenmann et al. 2008). Sind zwei Organe von Metastasen betroffen, wird eine synchrone von einer metachronen Metastasierung unterschieden. Bei einer synchronen Metastasierung treten die Metastasen gleichzeitig auf. Bei einer metachronen Metastasierung treten die Metastasen nacheinander auf.

1.1.2 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren des kolorektalen Karzinoms sind sehr vielfältig. Das Risiko kann durch Vorerkrankungen, die Ernährung und die Genetik des Einzelnen erhöht sein. Zur Ernährung zählen der Konsum von rotem Fleisch, Alkohol und Zigaretten zu den Risikofaktoren. Die Genetik beruht auf familiärer Vorbelastung (Verwandter 1. Grades an kolorektalem Karzinom erkrankt) und hereditären Syndromen. Zu den hereditären Syndromen gehören z.B. das FAP-Syndrom (familiäre adenomatöse Polyposis) und das HNPCC-Syndrom (hereditäre non-polypöses kolorektales Karzinom). Zu den Erkrankungen die das Risiko erhöhen gehören die Pancolitis ulcerosa und der Morbus Crohn. Eine Risikosenkung lässt sich durch eine regelmäßige Aktivität und eine Gewichtsreduktion bei adipösen Personen (BMI von $>25\text{kg/m}^2$) erzielen. Des Weiteren kann eine ballaststoffreiche Ernährung, eine Nikotinkarenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums erfolgen (Heinemann et al. 2010, Schmiegel et al. 2008).

1.1.3 Klinische Symptomatik

Die Symptome eines Karzinoms machen sich meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium sichtbar (Heinemann et al. 2010). Zu den typischen Symptomen gehören Änderungen der Stuhlgewohnheiten, wie z.B. Obstipation oder Diarrhoe (auch im Wechsel), paradoxe Diarrhoe und Blutbeimengungen im Stuhl. Des Weiteren können Bauchschmerzen, ein Leistungsknick und Gewichtsverlust auftreten. Durch chronische Blutungen kann es zu einem Eisenmangel und einer Anämie kommen. Da sich die Stuhlkonsistenz innerhalb des Darmverlaufs erheblich verändert, tragen die Lokalisation und die Größe des Karzinoms eine große Rolle bei der Bildung von Symptomen. Proximal gelegene Karzinome lassen den noch weichen Stuhl besser passieren als distal gelegene. Dasselbe gilt für kleine Karzinome. Spätsymptome sind Perforationen, ein Ileus oder Symptome die durch Fernmetastasen ausgelöst werden (Ahnen et al. 2012, Heinemann et al. 2010, Schmiegel et al. 2005).

Im Oktober 2002 wurde in Deutschland das Screeningverfahren für das kolorektale Karzinom bundesweit eingeführt. Bei diesem Verfahren hat jeder die Möglichkeit ab seinem 55. Lebensjahr zu einer Koloskopie zu gehen. Liegt bei

dieser Koloskopie kein Anhalt für ein Karzinom vor, kann sie nach zehn Jahren wiederholt werden. Wurde bei dieser Koloskopie ein Polyp entdeckt sollte dieser abgetragen und histologisch beurteilt werden. Je nach histologischem Ergebnis sollte eine Koloskopie in 3 Jahren, 5 Jahren oder nach 2-6 Monaten wiederholt werden. Lehnt der Patient eine Koloskopie ab, kann stattdessen ein Haemoccult-Test durchgeführt werden. Die Sensitivität für ein Karzinom beträgt hierbei nur ca. 30% (Heinemann et al. 2010, Pox et al. 2012). Eine aktuelle Studie hat gezeigt, dass ein bundesweites Screeningprogramm, das durch hoch-qualifizierte Gastroskopiker durchgeführt wird die Anzahl entdeckter Adenome und Frühkarzinome signifikant steigert (Pox et al. 2012).

1.1.4 Diagnostik

Erhebt man während einer Anamnese die oben angegebenen Symptome, so geben diese einen Hinweis für das Vorliegen eines Karzinoms. In der weiteren Diagnostik sollte nun eine rektal-digitale Untersuchung folgen. Des Weiteren wird eine Koloskopie mit Biopsien von den aktuellen Leitlinien empfohlen. Um Lebermetastasen, Aszites oder sonstige Auffälligkeiten (z.B. Gallensteine) im Abdomen auszuschließen wird eine sonographische Untersuchung des Abdomens empfohlen. Der Ausschluss von Lungenmetastasen erfolgt durch ein Röntgenthorax in zwei Ebenen. Erhält man bei den Untersuchungen einen Verdacht auf Metastasen, wird eine Spiral-Computertomographie des Abdomens, bzw. des Thorax empfohlen. Beim Abdomen kann auch eine Magnetresonanztomographie anstatt der Computertomographie erfolgen. Als letztes empfehlen die Leitlinien eine Laboruntersuchung des Carcino Embryonalen Antigens (CEA). Der CEA- Wert dient als Tumormarker. Er wird zur Diagnostik, als auch zur Verlaufskontrolle genutzt (Schmiegel et al. 2008).

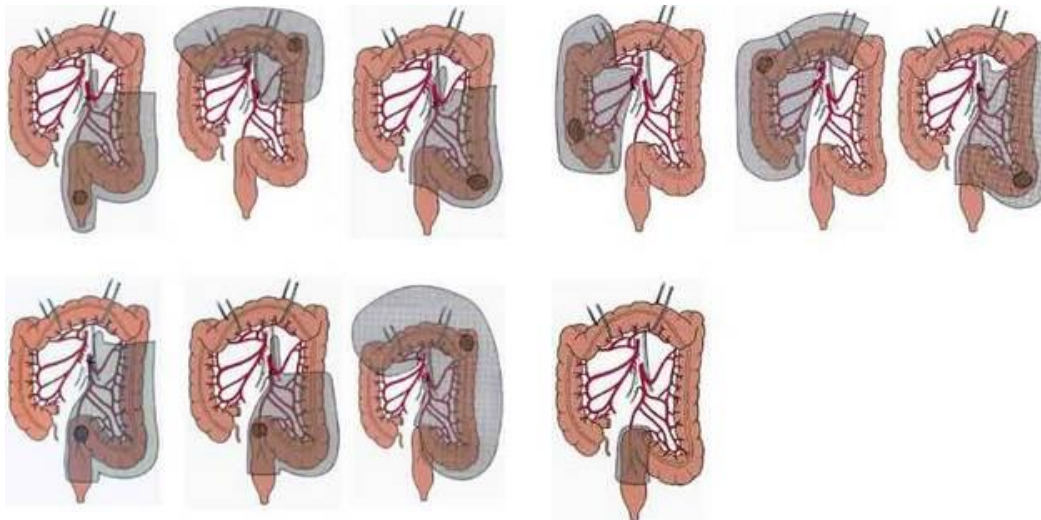
Bei Verdacht eines Rektumkarzinoms, sollten zusätzlich eine starre Rektoskopie und eine Endosonographie erfolgen (Heinemann et al. 2010, Schmiegel et al. 2008). Beim Staging des Rektumkarzinoms ist die Endosonographie die genaueste Methode. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass sie die Tiefe der Tumorausdehnung zu 80-90% und die Bestimmung von Lymphknoten zu 70-80% vorhersagen konnte (Hünerbein 2003). Bei einer unklaren sonographischen Untersuchung wird ein CT-/ MRT Becken

empfohlen. Liegt ein Verdacht für eine Infiltration des Uterus und/ oder der Adnexe vor ist eine gynäkologische Untersuchung notwendig. Wird eine Infiltration der Blase vermutet wird eine Zystoskopie empfohlen (Schlag et al. 2006).

1.1.5 Therapie

Bei der Therapie des kolorektalen Karzinoms unterscheidet man die kurative von der palliativen Therapieform. Bei der kurativen Therapie wird eine En-bloc – Resektion des tumortragenden Darmabschnittes mit gleichzeitiger Entfernung seiner Lymphdrainage durchgeführt. Bei diesem Verfahren orientiert man sich entlang der Gefäße und des dadurch betroffenen Lymphabflussgebietes, des betroffenen Darmabschnittes. Diese Operation lässt sich konventionell offen oder laparoskopisch durchführen. Bei Karzinomen des Zäkums und des Colon ascendens wird eine Hemikolektomie rechts durchgeführt, bei Transversumkarzinomen eine Transversumresektion, bei Karzinomen des Colon descendens und des proximalen Colon sigmoideums eine Hemikolektomie links, bei Karzinomen des mittleren und unteren Colon sigmoideums eine Sigmaresektion. Betrifft ein Karzinom mehrere Abflussgebiete, z.B. in der rechten Flexur, so wird eine erweiterte Hemikolektomie rechts durchgeführt. Hierbei wird dann auch das Gefäß- und Lymphabflussgebiet des mit betroffenen Abschnittes reseziert. Liegt ein Karzinom im oberen Rektumdrittel wird eine partielle Mesorektumexzision durchgeführt. Bei Karzinomen des mittleren und unteren Rektumdrittels erfolgt eine Totale Mesorektumexzision oder eine abdomino-perineale Rektumexstirpation (Isenmann et al. 2008, Schmiegel et al. 2008).

Abbildung 2: Chirurgische Therapie des kolorektalen Karzinoms (Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg 2012)



Die palliative Therapie ist bei schlechtem Allgemeinzustand des Patienten, bei ausgedehnten Metastasen oder bei lokaler Irresektabilität indiziert. Hierbei wird versucht das Karzinom so vollständig wie möglich zu reseziieren. Diese Therapie dient der Vorbeugung von Tumorkomplikationen (Blutungen, Perforationen, Ileus) (Heinemann et al. 2010).

Eine adjuvante Chemotherapie kann bei kurativ resezierten Kolonkarzinomen im Stadium UICC II empfohlen werden. Laut den aktuellen Leitlinien können hierbei Fluoropyrimidine als Monotherapie eingesetzt werden. Bei kurativ resezierten Tumoren des Stadiums UICC III ist eine Chemotherapie indiziert. Bei einem Stadium UICC III werden aktuell Oxaliplatin-haltige Therapien empfohlen, z.B. nach dem FOLFOX-Schema. Das FOLFOX-Schema beinhaltet Folinsäure plus 5-Fluoruracil und Oxaliplatin. Als Monotherapie bei diesem Stadium, z.B. bei Kontraindikation für Oxaliplatin-haltige Chemotherapeutika, werden ebenfalls Fluoropyrimidine empfohlen.

Bei einem Rektumkarzinom im Stadium UICC II und UICC III erfolgt eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Hierbei kann die Radiotherapie entweder als Kurzzeittherapie mit 25 Gray (je 5Gy an 5 aufeinander folgenden Tagen) und sofortiger Operation oder als konventionell fraktionierte Therapie erfolgen. Bei der fraktionierten Therapie wird eine Gesamtdosis von 45 – 50,4 Gy in 25 -

28 Tagen bestrahlt. Die Operation erfolgt 4-6 Wochen nach Bestrahlung. Als Chemotherapeutikum wird 5-Fluoruracil mit oder ohne Folsäure empfohlen (Heinemann et al. 2010, Schmiegel et al. 2008).

Beim Vorliegen eines Tumors mit Fernmetastasen, werden nach der Leitlinie Subgruppen unterschieden. Diese Subgruppen sind wie folgt aufgeteilt:

1. Patienten mit primär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen
2. Patienten mit potentiell resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen nach Ansprechen auf neoadjuvante Therapie
3. Patienten mit multiplen Metastasen ohne Möglichkeit zur kurativen Resektion nach Rückbildung der Metastasen oder Patienten mit schwerer Komorbidität (Heinemann et al. 2010, Schmiegel et al. 2008)

Um eine Patienten spezifische Therapie zu beschließen, sollte bei Vorliegen einer solchen Erkrankung immer eine Tumorkonferenz mit den verschiedenen Fachabteilungen stattfinden. Ziel ist eine Resektion des Primärtumors und nach Möglichkeit eine Resektion der vorliegenden Leber – und/ oder Lungenmetastasen. Dies kann sowohl bei synchronen oder auch bei metachronen Metastasen durchgeführt werden. Lebermetastasen gelten als primär resektabel, wenn ein nicht resektabler extrahepatischer Tumor ausgeschlossen ist, weniger als 70 % der Leber befallen ist, weniger als drei Lebervenen befallen sind, keine Leberinsuffizienz, Child-B der C-Zirrhose vorliegt und dem Patient eine solche Therapie zugemutet werden kann. Falls durch eine neoadjuvante Therapie die kurative chirurgische Intervention verbessert werden kann, sollte diese durchgeführt werden. Eine adjuvante Therapie kann bei R0- resezierten Patienten ebenfalls erfolgen (Poston et al. 2005, Schmiegel et al. 2008).

Primär resektable Lungenmetastasen sollten reseziert werden, entscheidende Faktoren sind hierbei die Anzahl und die Lokalisation der Metastasen, die zu erwartende postoperative Lungenfunktion und die pulmonale Vorschädigung des Patienten. Hierbei ist eine radikale, aber parenchymsparende Operationstechnik angezeigt (Lehnert und Duck 1999, Schmiegel et al. 2008). Die primäre Chemotherapie steht bei multiplen synchronen Lungenmetastasen im Vordergrund. Führt dies zu einer Verkleinerung der Metastasen, können

kleine Restmetastasen reseziert werden (Heinemann et al. 2010). Einzelne schmerzhafte Skelettmetastasen sollten mittels Strahlentherapie und durch Gabe von Bisphosphonaten behandelt werden. Besteht die Gefahr einer Fraktur, sollte diese durch eine Operation behandelt werden. Operable Hirnmetastasen sollten nach den Leitlinien reseziert werden, ist dies nicht möglich, sollte eine Strahlentherapie oder stereotaktische Bestrahlung, bzw. Cyberknife erfolgen (Heinemann et al. 2010, Schmiegel et al. 2008).

Abbildung 3: Vorgehen bei potentiell R0-resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen (Schmoll und Arnold 2006)

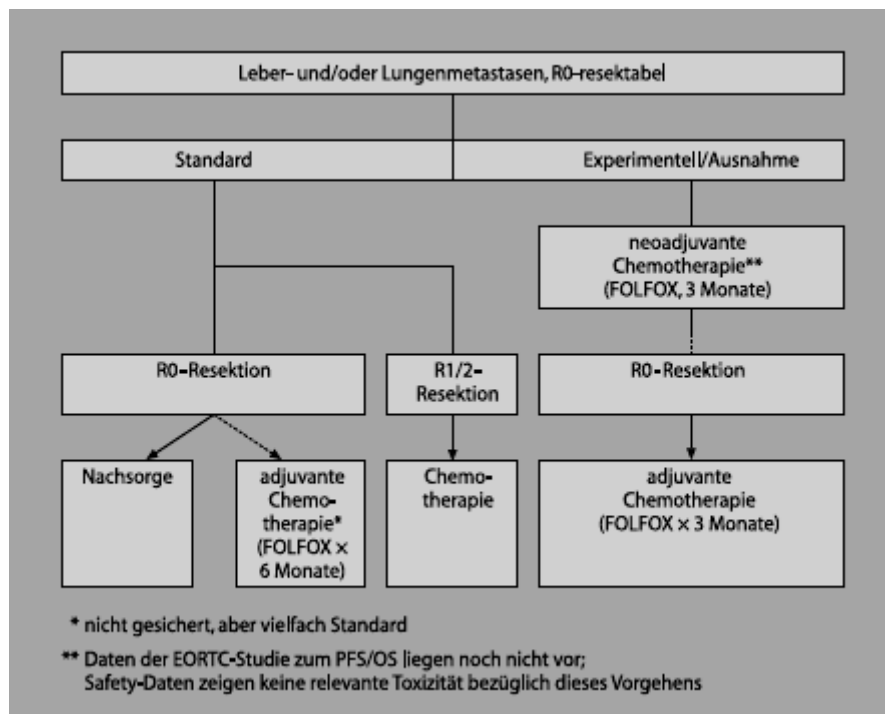
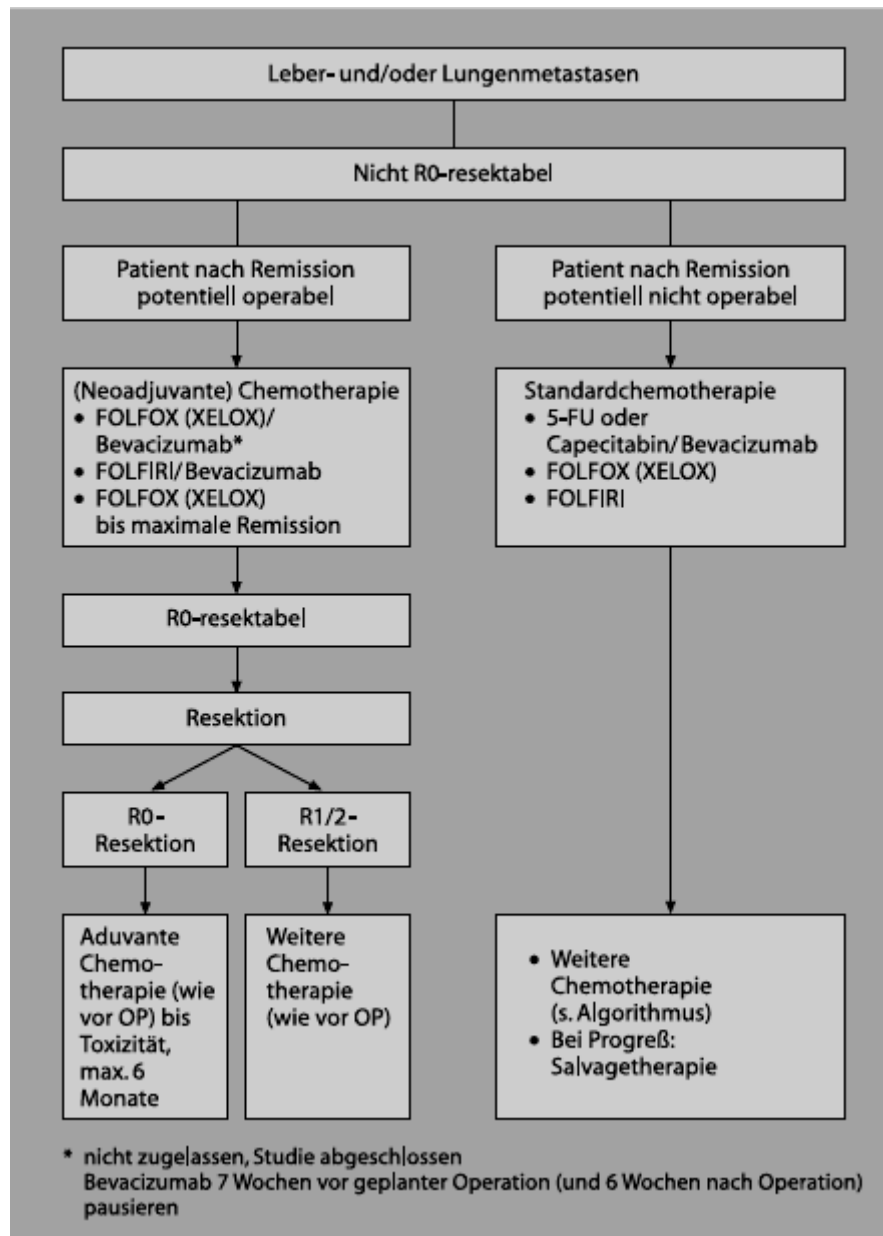


Abbildung 4: Vorgehen bei potentiell nicht R0-resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen (Schmoll und Arnold 2006)

(Patient aber grundsätzlich operabel, wenn gute Remission unter Chemotherapie eintreten würde)



1.1.6 Nachsorge

Generell muss bei einem komplett resezierten kolorektalen Karzinom im Stadium UICC I keine regelmäßige Nachuntersuchung stattfinden. Anders ist dies bei Karzinomen der Stadien UICC II und III. Eine Anamnese mit

körperlicher Untersuchung und der Kontrolle des CEA-Werts sollte nach 6, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 Monaten durchgeführt werden. Eine Koloskopie sollte nach 36 Monaten erfolgen, Ausnahmen sind Patienten die präoperativ nicht vollständig koloskopiert wurden. Diese sollten bereits nach 6 Monaten koloskopiert werden. Eine Abdomensonographie sollte nach 6, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 Monaten stattfinden. Lag bei einem Patienten ein Rektumkarzinom vor, dass weder eine neoadjuvante noch eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten hat, so soll nach 6, 12, 18 und 24 Monaten eine Sigmoidoskopie (Rektoskopie) stattfinden. 3 Monate nach Abschluss der Therapie soll bei einem Rektumkarzinom eine Spiralcomputertomographie als Ausgangsbefund durchgeführt werden (Schmiegel et al. 2008).

1.2 Die Lungenmetastasen

1.2.1 Geschichte der thorakalen Metastasenresektion und der systematischen Lymphknotendisektion an der Lunge

Die operative Behandlung von thorakalen Metastasen hat eine weitreichende Geschichte. Die erste Resektion einer Brustwandmetastase, die auf die Lunge übergriff, wurde im Jahr 1855 von Sedillot beschrieben (Vogt- Moykopf et al. 1994). Eine weitere Metastasektomie wurde im Jahr 1882 von Weinlechner in der Wiener Wochenzeitschrift beschrieben (Weinlechner 1882). Barney und Churchill konnten schon im Jahr 1939 von einem Langzeitüberleben nach einer Metastasektomie berichten. Ihr Patient überlebte 23 Jahre nach Resektion einer solitären Metastase eines Nierenzellkarzinoms (Barney und Churchill 1939). Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelte sich die Lungenmetastasenresektion zu einem Standardeingriff und wurden vermehrt durchgeführt (Vogt- Moykopf et al. 1994). Die ersten Statistiken in denen mehrere Patienten gesammelt wurden erschienen ebenfalls in diesen Jahren. Eine Statistik mit über 100 Patienten brachten Kelly und Langston im Jahr 1956 heraus (Kelly und Langston 1956). 1991 wurde das International Registry of Lung Metastases (IRLM) gegründet. Ziele dieses Registers ist es Langzeitergebnisse und prognostische Faktoren zur Therapie von Lungenmetastasen zu sammeln. Im Jahr 1997 veröffentlichten Pastorino et al. die Resultate von 5206 Fällen des IRLM. Dabei zeigte die Gruppe, dass die Resektion von Lungenmetastasen eine sichere und potentiell

kurative Therapieoption ist. In Ihren Ergebnissen berichteten sie von einer 33 prozentigen 5-Jahresüberlebensrate bei kompletter Metastasenresektion (Pastorino et al. 1997). Blickt man 25 Jahre zurück war der chirurgische Eingriff noch die einzige Therapieoption. Die heutige Therapie ist durch Weiterentwicklungen zu einem interdisziplinären Verfahren geworden. Vor allem der Fortschritt in der Computertomographie (zur Diagnostik), der Onkologie (z.B. Chemotherapeutika und Biologicals) und der Entwicklung operativer Strategien und Techniken (z.B. Klammernahtgeräte und bilaterale Exploration) haben einen großen Beitrag dazu geleistet (Lindner et al. 2009). Des Weiteren hat sich die Indikationsstellung von solitären Metastasen auch zu multiplen Metastasen weiter entwickelt. Im Jahr 1986 wurde von Vogt- Moykopf eine Studie veröffentlicht die besagt, dass bei Möglichkeit einer radikalen Resektion der Metastasen, die Anzahl der Metastasen nur eine untergeordnete Rolle spielt (Vogt-Moykopf et al. 1986). Weitere Schritte in der Behandlung sind die Resektion von Residualtumoren nach Chemotherapie (Lindner et al. 2009), bilaterale Eingriffe, sowie Resektionen von Rezidivmetastasen (Schirren et al. 2006 a). Heutzutage sind die Indikation und die Grenzen der operativen Therapie Bereiche die weiter erforscht werden müssen.

Die Geschichte der thorakalen Lymphknotendisektion reicht bis in das Jahr 1933 zurück. In diesem Jahr beschrieben Graham und Singer eine Pneumonektomie, bei der sie tracheobronchiale Lymphknoten resezierten (Graham und Singer 1933, Schirren 1995). Im Jahr 1948 veröffentlichte Brock eine Studie in dem er von einer „block-dissection pneumonectomy“ spricht. Bereits zu dieser Zeit empfiehlt er eine radikale Resektion des Karzinoms unter Mitnahme des lymphatischen Gewebes, u.a. das Lymphgewebe des Mediastinums (Brock 1948). Eine Weiterentwicklung dieses Vorgehen erfolgte durch Cahan, der neben Brock 1951 eine Pneumonektomie mit regionaler Lymphadenektomie als Standardvorgehen forderte (Schirren 1995). Neun Jahre später, war es wieder Cahan, der statt einer „radikalen Pneumonektomie“ mit Lymphadenektomie eine „radikale Lobektomie“ mit Lymphadenektomie forderte. Die Lymphadenektomie beinhaltete eine Dissektion regionaler hilärer und mediastinaler Lymphknoten (Schirren 1995, Watanabe und Asamura 2009). Bis in die achtziger Jahre wurde eine rechtsseitige mediastinale Lymphadenektomie durchgeführt. Auf der linken Seite war dies durch den

Aortenbogen und die abgehenden Gefäße erschwert. Aus diesem Grund wurde von einigen Chirurgen eine zusätzliche mediane Sternotomie zur Resektion der linksseitigen mediastinalen Lymphknotenkompartimente durchgeführt (Schirren 1995). Im Jahr 1994 veröffentlichten Schirren et al. eine Studie in der sie beschreiben, wie sie auch linksseitig eine systematische mediastinale Lymphknotendisektion über einen posterolateralen Zugangsweg durchführen (Schirren et al. 1994 a). Heutzutage gibt es unterschiedliche Meinungen über die systematische Lymphknotendisektion. Manche Autoren fordern lediglich ein Lymphknotensampling, andere eine komplette systematische Lymphknotendisektion (Bölükbas et al. 2010). Bölükbas et al. zeigten aber in ihrer Studie Vorteile durch der systematischen Lymphknotendisektion gegenüber eines Lymphknoten Samplings. Diese lagen in der kompletten Resektion, der Resektion möglicher Mikrometastasen und dem vollständigen postoperativen Staging (Bölükbas et al. 2010). Auch der bei anderen Tumorentitäten etablierte Sentinel Lymphknoten, stellt zur kompletten R0-Resektion, in der Chirurgie der Lunge keine Alternative zur Lymphknotendisektion dar (Schirren et al. 2006 b).

1.2.2 Entstehung von Lungenmetastasen und thorakalen Lymphknotenmetastasen

Ausgenommen der Malignome die portalvenös drainieren, ist die Lunge der Ort in den die meisten Malignome metastasieren (Dienemann 2006). Der Vorgang der Metastasierung ist ein sehr komplexer Vorgang, der in verschiedenen Phasen eingeteilt werden kann. Zu Beginn handelt es sich um die Invasionsphase. Hierbei lösen sich Zellen des Primärtumors, die durch enzymatische Substanzen (z.B. Proteasen, Elastasen) durch die Gefäßwand in das Blutsystem gelangen können. Darauf folgt die Embolisationsphase, hierbei werden die Tumorzellen über die Blutbahn transportiert. In der Implantationsphase kommt es zu einem Zusammenspiel der Tumorzellen mit Endothelzellen und weiteren Blutbestandteilen. Dies führt zu einer Implantation der Tumorzellen. Die letzte Phase ist die der Metastasenbildung und des Wachstums. Dies ist abhängig von der Wachstumskinetik, der Gefäßneubildung und der Abwehr des Organgewebes, in das sich die Metastase niederlassen will

(Müller und Respondek 1990). Außer dem oben genannten kolorektalen Karzinom, metastasieren vor allem Nierenzellkarzinome, Brusttumore, Hodentumore, Osteosarkome, Weichteilsarkome, Schilddrüsenkarzinome und Maligne Melanome in die Lunge. Bei dieser Vielfalt von Tumoren ist es von entscheidender therapeutischer Bedeutung zu wissen, ob es sich um eine cavale oder portale Metastasierung handelt. Um eine kurative Resektion zu ermöglichen muss der Tumor am Primärfilterorgan (z.B. Leber oder Lunge) reseziert werden (Schirren et al. 2006 a).

Neben der hämatogenen Metastasierung lässt sich auch eine lymphogene Metastasierung feststellen. Diese kann je nach Primärtumor auf unterschiedliche Weise ablaufen. Das Lymphsystem wird hierbei in ein intra- und ein extrapulmonales System unterteilt. Zum intrapulmonalen System werden die hilären Lymphknotengebiete gezählt. Die mediastinalen Lymphknotengebiete bilden das extrapulmonale System. Es wird von einem Verbundsystem gesprochen, das nicht nur beide Systeme ipsilateral, sondern auch kontralateral miteinander verbindet (Schirren 1995, Schirren et al.1996). Des Weiteren können pulmonale Lymphknoten in intrapulmonale und bronchopulmonale Stationen differenziert werden. Die bronchopulmonalen Stationen werden in lobäre und hiläre Lymphknoten unterteilt. Die hilären Lymphknoten haben eine Verbindung zu den lobären und den mediastinalen Lymphknoten. Die interlobären Lymphknoten finden sich rechtsseitig am häufigsten im „right lymphatic sump“, der zwischen Ober- und Mittellappen liegt. Auf der linken Seite liegen sie am häufigsten im „left lymphatic sump“. Hier befindet sich dieser in der Hauptfissur zwischen Ober- und Unterlappen (Schirren 1995, Shields 1999).

Infiltrieren pulmonale Metastasen in das Lymphsystem können daraus im Abflussgebiet Lymphknotenmetastasen entstehen. Über direkte Lymphbahnen können Primärtumore des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs und die der Brustdrüse in die Pleura, das Mediastinum und die Brustwand gelangen. Karzinome, die sich unterhalb des Zwerchfells befinden, können über einen Reflux des Ductus thoracicus metastasieren (Schirren et al. 2006 a).

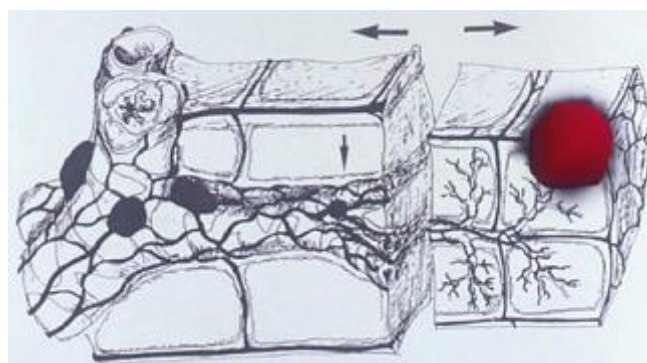
Des Weiteren lässt sich neben dem lymphatischen Abfluss in die bronchopulmonalen Lymphknoten eine direkte Lymphdrainage zwischen

Lungenparenchym und Lymphknoten des Mediastinums feststellen (Riquet et al. 1989, Shields 1999). In der Studie von Riquet et al. trat bei 22% der Untersuchten, auf der rechten Lungenseite, eine direkte Verbindung zwischen Lungenparenchym und mediastinalen Lymphknoten auf. Auf der linken Lungenseite trat dies bei 25% der Untersuchten auf (Riquet et al. 1989). Dieser Aspekt, der auch bei Lymphknotenmetastasen zu beachten gilt, kann zum sogenannte Lymphknoten- Skipping führen. Hierbei gilt das Phänomen, dass von jedem befallenen Lymphknoten eine Lymphknotenmetastasierung ausgehen kann und zudem Lymphknotenstationen übersprungen werden können (Schirren et al. 1994 b).

Murakami und Taniguchi zeigten in ihrer Arbeit, dass Lymphknoten Unterschiede bezüglich ihres Aufbaus aufweisen. Es zeigt sich, dass pulmonale, hiläre und intrapulmonale Lymphknoten einen schmalen Kortex im Gegensatz zu Lymphknoten aus der Halsregion, der Axilla oder dem oberen Mediastinum haben. Hierdurch können sich Metastasen vermutlich einfacher ausbreiten. Weiter schreiben sie, dass intranoduläre Lücken ein „skipping“ häufiger als kollaterale Gefäße begünstigen (Murakami und Taniguchi 2004).

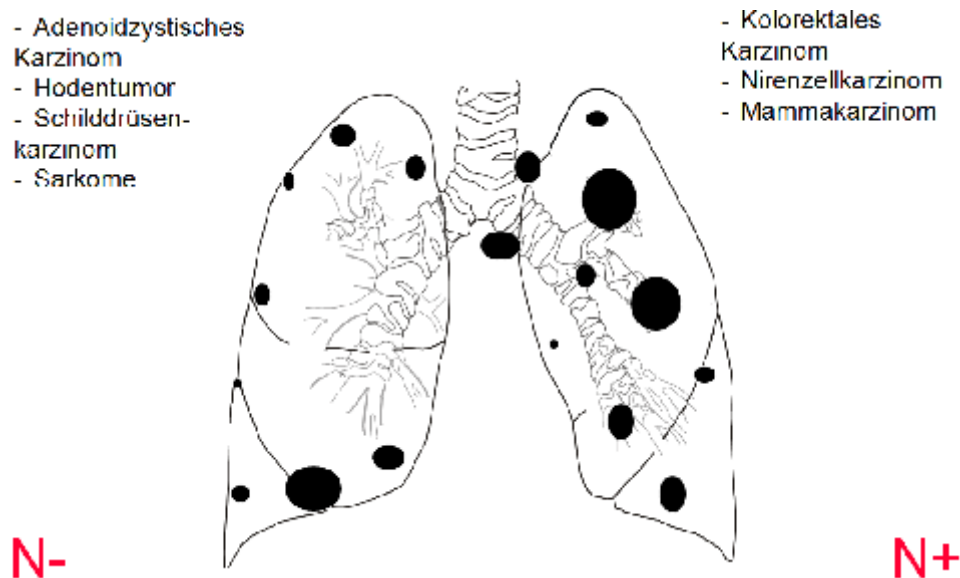
Abbildung 5: Schema der pulmonalen Lymphdrainage

Anschluß der subpleuralen Lungenmantelregion an pleurale und interlobuläre Lymphgefäße. Intrapulmonale Lymphknoten mit 1. Station im Subsegmentbereich (Schirren et al. 1994 b) Modifiziert als Modell der weiteren lymphogenen Metastasierung bei primär hämatogener Metastase.



Schirren et al. veröffentlichten 1998 ihre Ergebnisse, bei denen sie den zusätzlichen Lymphknotenbefall ihrer an Lungenmetastasen operierten Patienten darstellten. Insgesamt waren von den 529 an Karzinommetastasen operierten Patienten 91 (17,2%) zusätzlich betroffen. Von den 105 an kolorektalen Metastasen operierten Patienten waren 20 (19%) zusätzlich von Lymphknotenmetastasen betroffen. Die Prävalenz der Lymphknotenmetastasen variierte hinsichtlich der Tumorentität (Schirren et al. 1998). Dies könnte aufgrund der unterschiedlichen pulmonalen Lage der verschiedenen Tumorentitäten hervorgehen.

Abbildung 6: Übersicht verschiedener Tumorentitäten, ihrer pulmonalen Lage und ihrem Lymphknotenbefall.

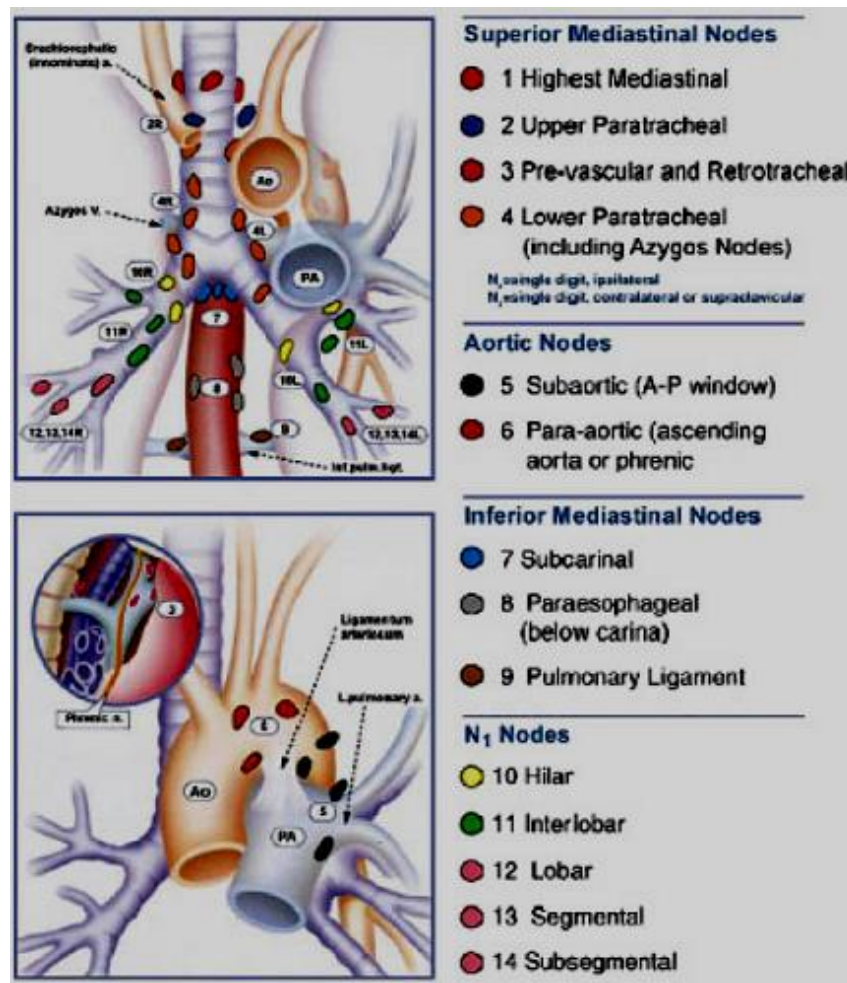


1.2.3 Klassifizierung thorakaler Lymphknotenpositionen

Lymphknotenmetastasen werden in Anlehnung an die TNM- Klassifikation der Lungenkarzinome in N0 bis N3 unterteilt. Hierbei gilt für N0, dass keine Lymphknoten befallen sind. Zu N1 zählen alle ipsilateralen peribronchialen und/ oder ipsilateralen hilären Lymphknotenmetastasen (s. Abb. 7, Nr. 10-14). Zu N2 alle ipsilateralen mediastinalen und/ oder subkarinalen Lymphknotenmetastasen (s. Abb 7, Nr.1-9) und zu N3 alle kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsilateralen oder kontralateralen

skalenischen oder supraklavikulären Lymphknotenmetastasen (Lindner et al. 2009).

Abbildung 7: Einteilung thorakaler Lymphknoten (Mountain und Dresler 1997)



1.2.4 Klinische Symptomatik

Lungenmetastasen können abhängig von ihrer Lokalisation unterschiedliche Befunde verursachen. Die meisten Patienten sind bis zu einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung symptomfrei (Pogrebniak und Pass 1993). Am häufigsten lassen sich asymptomatische Metastasen in der Lungenperipherie finden. Meistens fallen diese bei Nachsorgeuntersuchungen von vorhergehendem Tumorleiden auf (s.o.). Yamamoto et al. fanden bei ihrer Studie, dass 78% ihrer Patienten keine klinischen Symptome zeigten (Yamamoto et al. 1996). Symptomatische Metastasen sind eher zentral gelegen. Zentral gelegene Metastasen können zu Obstruktionen mit konsekutiver Dyspnoe führen. Dyspnoe kann aber auch durch, den mit der

Tumorausbreitung, ausgehenden Untergang des Lungenparenchyms hervorgerufen werden. Weitere Symptome sind Hustenreiz und Hämoptysen, die vor allem bei Metastasen vorkommen, die in das Bronchialsystem wachsen. Des Weiteren können Retentionspneumonien entstehen, wobei Patienten oft Fieber haben. Die Entstehung eines Pleuraergusses deutet auf eine Infiltration der Pleurablätter hin. Sind die Pleurablätter infiltriert, geben Patienten oft Schmerzen an. Ein weiteres Symptom ist die Entstehung eines Hämatothorax, hierbei exulzerieren die Metastasen durch die Pleura visceralis in den Pleuraspalt (Dienemann 2006, Schirren et al. 2006 a).

1.2.5 Diagnostik

Meistens fallen durch Metastasen bedingte Lungenrundherde in der Nachsorgeuntersuchung auf. Ist bei Auftreten eines Lungenrundherdes ein Primärtumor bekannt, so handelt es sich zu 70 % um eine Metastase. Liegt beim Patienten kein Primärtumor vor handelt es sich bei 4% der Rundherde um eine Metastase (Dienemann 2006).

Lungenmetastasen lassen sich, abhängig von ihrer Größe, mit verschiedenen radiologischen Verfahren darstellen. Haben Lungenmetastasen einen Durchmesser von 10mm, lassen sie sich meist als Rundherd in konventionellen Röntgenbildern in zwei Ebenen darstellen. Findet man einen Lungenrundherd, ist er zu 49% maligne und zu 9,2 % eine Lungenmetastase. Ca. 51% aller Lungenrundherde sind benigne (Bergmann et al. 2007). Kleinere Herde sind durch eine Computertomographie darstellbar. Die Spiral-CT kann Herde von 4mm Größe detektieren und erzielt signifikant höhere Ergebnisse als die konventionelle CT (Remy-Jardin et al. 1993). Heutzutage wird eine Low-dose-Spiral-CT der konventionellen Röntgenthoraxaufnahme immer häufiger vorgezogen (Rau et al. 2008).

Die Magnetresonanztomographie kann zum Ausschluss einer Infiltration des Tumors in umliegendes Gewebe, wie z.B. Gefäße, Vorhof oder Wirbelsäule genutzt werden, sind bringt ansonsten keinen weiteren Vorteil (Schirren et al. 2006 a). Ein MRT wird bei Patienten mit Kontrastmittelallergie oder Niereninsuffizienz eingesetzt.

Eine modernere Methode ist die Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor-Deoxyglukose (FDG-PET), sind die Metastasen größer als 10 mm lassen sie sich zu 90 % finden, sind sie kleiner als 10 mm sinkt die Rate auf unter 50% (Rau et al. 2008). Des Weiteren dient diese Untersuchungsmethode besonders beim Auffinden extrathorakaler Metastasen und zur metabolischen Darstellung der Metastasen. Dies kann bei solitären Lungenmetastasen und thorakalen Lymphknotenmetastasen von Nutzen sein (Pfannschmidt et al. 2012).

Ein weiteres Indiz für eine Metastase ist ein Wachstum des diagnostizierten Rundherdes oder der Anstieg des tumorspezifischen Tumormarkers (z.B. CEA).

Eine Feinnadelbiopsie zur Gewinnung von Gewebematerial kann über eine Bronchoskopie (zentraler Herd) oder CT gesteuert (peripher) erfolgen. Eine Video-assistierte-Thorakoskopie (VATS) kann bei Operabilität und Erreichbarkeit des Rundherdes ebenfalls zur Diagnostik dienen. Ist der Befund nicht über eine VATS zu erreichen, kann auch eine Thorakotomie mit Schnellschnittuntersuchung bei unklarem Befund durchgeführt werden (Bergmann et al. 2007). Trotz aller radiologischen Techniken haben Schirren et al. 1994 gezeigt, dass nur 39 % der präoperativen Befunde mit den postoperativen Befunden übereinstimmen. Es ließ sich zeigen, dass die intraoperative Palpation das Sensitivste Verfahren zur Diagnostik ist (Schirren et al. 1994 c). Findet man einen Lungenrundherd und kann aufgrund der Anamnese von einer Metastase ausgehen, so muss ein Ausschluss eines Primärtumorrezidivs und der Ausschluss von extrathorakalen Metastasen erfolgen (Bergmann et al. 2007).

Zusätzlich sollte der Befall der Lymphknoten untersucht werden. Hierbei geht man bei einem 10 mm großen Lymphknoten im CT-Bild von einer Lymphknotenmetastase aus. Dabei muss beachtet werden, dass 20 % der Lymphknoten unter einer Größe von 6 mm befallen sein können (Lindner et al. 2009). Zusätzlich gilt zu beachten, dass thorakale Lymphknoten in Ihrer physiologischen Größe variieren können. Kiyono et al. untersuchten in Ihrer Studie physiologische mediastinale Lymphknoten von 40 Leichen. Hierbei zeigte sich eine Größenvariation, des kurzen Transversen Diameters, von 3,9 mm bis zu 12,3 mm je nach Lymphknotenstation (Kiyono et al. 1988).

In der Beurteilung der mediastinalen Lymphknoten zeigt die Computertomographie ein nicht zufriedenstellendes Ergebnis. Insgesamt konnte in einer Studie von Bülzebruck et al. nur 38% der N2- Lymphknoten korrekt klassifiziert werden (Bülzebruck et al. 1991). Die sensitivste Methode dies zu untersuchen ist das FDG-PET/CT. Cerfolio et al. zeigen in ihrer Studie eine höhere Sensitivität beim Staging des T- und des N- Stadiums beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom durch ein FDG-PET/CT im Vergleich zum reinen FDG-PET. Die Sensitivität für das FDG-PET/CT lag bei 77-92% beim aufspüren positiver Lymphknoten, das reine FDG-PET zeigte eine Sensitivität von 60-80% ($p=0.008$) (Cerfolio et al. 2004). In einer Studie von Lindner et al. konnte gezeigt werden, dass das Auffinden von mediastinalen Lymphknotenmetastasen (93,3%) sensitiver ist, als das von hilären LK-Metastasen (66,7%) (Lindner et al. 2009).

Die Differentialdiagnose eines Lungenrundherdes lässt sich in benigne und maligne unterteilen. Zu den benignen zählen Granulome, Gefäßprozesse und Zysten. Zu den malignen zählen das Lungenkarzinom, Sarkome und maligne Lymphome (Bergmann et al. 2007).

Ein weiterer Aspekt der Diagnostik bei Lungenmetastasen ist die funktionelle Diagnostik. Die funktionelle Diagnostik dient der Operabilität eines Patienten, da bei der Metastasektomie Lungengewebe entfernt wird und somit auch die Lungenoberfläche verringert wird. Es muss also überprüft werden, ob dem Patient der geplante Eingriff zugemutet werden kann. Hierzu dient eine Lungenfunktionsüberprüfung. Eine Studie von Bolliger et al. zeigt, dass Lungenresektionen, die nicht mehr als einen Lungenlappen betreffen die Lungenfunktion weniger als 10 % beeinflussen und die Lungenkapazität kaum eingeschränkt ist. Pneumonektomien hingegen führen zu einem Verlust der Lungenfunktion von ca. 33%, die Kapazität sinkt um ca. 20 %. Patienten die eine normale oder nur leicht eingeschränkte Lungenfunktion, d.h. eine FEV1 \geq 80%, und keine kardiovaskulären Risikofaktoren haben tolerieren eine Pneumektomie (Bolliger und Perruchoud 1998). Bei einer Metastasektomie wird wenn möglich eine Keilresektion durchgeführt. Hierbei kann man pro Keilresektion einen Verlust von ca. 0,6% der Lungenfunktion in der Spirometrie, sowie einen Verlust von 5% durch die Thorakotomie berechnen (Welter et al. 2012). Für eine genauere Berechnung des Funktionsverlusts kann eine

Lungenperfusions- und Ventilationsszintigraphie durchgeführt werden (Rau et al. 2008). Der Lungenfunktionsverlust sollte durch eine genaue Diagnostik analysiert werden. Zur Standarddiagnostik gehören die Ganzkörperplethysmographie, die Blutgasanalyse, die CO-Diffusionskapazität und die seitengetrennte Perfussionsszintigraphie (Stevelin et al. 2007). Hierbei ist zu beachten, dass Patienten die nach der Operation nur noch eine voraussichtliche FEV1 von < 1L (bzw. 30-35% des Solls) haben nicht mehr operiert werden sollten (Dienemann 2006).

1.2.6 Indikation

Eine Operationsindikation bei Lungenmetastasenresektionen sollte generell durch eine interdisziplinäre Konferenz, mit auf dem Gebiet spezialisierten Ärzten (Thoraxchirurgen, Onkologen, Gastroenterologen, Radiologen, Nuklearmediziner, Palliativmediziner, etc.), gestellt werden. Im Jahr 1965 wurden von Thomford et al. schon erste Indikationen zur Resektion von Lungenmetastasen beschrieben. Die Gruppe stellte ein niedriges Operationsrisiko, die Primärtumorkontrolle, den Ausschluss von weiteren Metastasen und radiographisch nachgewiesener einseitiger Lungenbefall, als Kriterien für eine Lungenmetastasektomie fest (Thomford et al. 1965).

Durch eine Verbesserung der operativen Techniken, der Chemotherapie und der bildgebenden Verfahren sind diese Kriterien heutzutage nicht mehr aktuell (Fujisawa et al. 1996). Grundsätzlich sollte die operative Durchführbarkeit (lokal resezierbar) und die Möglichkeit zur Behandlung des Primärtumors gegeben sein. Des Weiteren sollten das Risiko und die Folgen einer Operation vertretbar und dem Patienten zumutbar sein.

Zusammenfassend gelten als Voraussetzung zur Metastasenchirurgie:

- Primärtumor unter Kontrolle
- (keine) extrathorakalen Metastasen
- fehlende alternative Therapieformen
- Metastasen erscheinen komplett resezierbar
- allgemeines und funktionelles Risiko vertretbar (Vogt-Moykopf et al. 1994)

Heutzutage kann eine Resektion von Metastasen bei einem kurativen oder einem palliativen Hintergrund durchgeführt werden. Unter einem kurativen Ansatz werden nicht nur solitäre, sondern auch multiple Metastasen reseziert, insofern sie komplett reseziert werden können und eine ausreichende Reserve des Lungengewebes vorhanden ist. Weitere Ansätze der kurativen Indikation sind die Resektion von Rezidivmetastasen und die Resttumentfernung nach Chemotherapie. Unter den palliativen Indikationen fallen die Eingriffe, bei denen Komplikationen durch die Lungenmetastasen entfernt oder prophylaktisch vermieden werden, die Operation aber nicht zu einer Heilung führt. Dies kann bei Blutungen oder Retentionspneumonien durch einen Tumoreinbruch in das Bronchialsystem sein oder bei Schmerzen des Patienten durch eine Infiltration der Thoraxwand. Insgesamt sollten diese Operationen zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen (Schirren et al. 2006 a, Tomaselli 2002).

Die frühere Lehrmeinung, dass Lungenmetastasen nicht reseziert werden sollen, wenn andere Organe befallen sind ist ebenfalls nicht mehr aktuell. Eine Studie von Imdahl et al. bestätigt, dass eine sequenzielle Resektion von Lungen- und Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms unter einem kurativem Ansatz reseziert werden können. Hierbei macht die Resektion nur einen Sinn, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann (Imdahl et al. 2005). Ebenfalls wurde der beidseitige Lungenbefall als Kontraindikation widerlegt. In einer Studie von Rolle et al. wurde gezeigt, dass bei einer bilateralen Resektion eine 5-Jahresüberlebensrate von 36% erreicht werden konnte. Die einseitige Resektion zeigte eine 5-Jahresüberlebensrate von 44%. Es lag ein nicht signifikanter ($p=0,35$) Unterschied vor (Rolle et al. 2006).

1.2.7 Therapie

Wie im Kapitel Indikation beschrieben, muss unterschieden werden, ob die Behandlung unter einem kurativen oder einem palliativen Ansatz steht (s.o.). Der operative Zugangsweg unterscheidet sich patientenspezifisch und wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. Zu den operativen Zugangswegen zählen die laterale Thorakotomie (einzeitig/ zweizeitig), die transversale Thorakotomie, die Sternotomie und die Videoassistierte thorakoskopische Chirurgie. Des Weiteren werden die verschiedenen Resektionsarten der Metastasenresektion unterschieden. Hierbei unterscheidet man atypische von anatomischen Resektionsverfahren. Zu den atypischen Resektionsverfahren

zählen die Keilresektion (Wedge-resektion) und die Laserresektion. Zu den anatomischen Resektionsverfahren zählen die Segmentresektion, die Lobektomie, die Bilobektomie, die Manschettenresektion und die Pneumonektomie. Die Pneumonektomie sollte hierbei an letzter Stelle stehen, bzw. spielt sie in der Metastasen Chirurgie eine untergeordnete Rolle.

In der Metastasen Chirurgie spielt die Lage der Metastase eine Rolle bei der Entscheidung der Resektionsart. Peripher gelegene Metastasen lassen sich gut durch atypische Resektionsverfahren entfernen. Zentral gelegene Metastasen können teilweise durch Laserresektion oder durch anatomische Resektionsarten entfernt werden (Rau et al. 2008, Schirren et al. 2006 a).

Neben den operativen Möglichkeiten muss entschieden werden, ob der Patient eine Chemotherapie erhalten soll. Wenn ja, ob diese neoadjuvant oder adjuvant erfolgen soll (s. Abb. 3 und 4). Des Weiteren kann in Ausnahmefällen eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern indiziert sein (Schmoll und Arnold 2006, No authors listed 2010). Eine weitere Therapieoption, die momentan erforscht wird, ist die Radiofrequenzablation und die stereotaktische Bestrahlung. Sie wird momentan bei nicht chirurgisch resezierbaren Patienten und in Studien angewandt (Clasen et al. 2008, Santiago et al. 2012).

Posterolaterale Thorakotomie:

Die posterolaterale Thorakotomie ist ein operativer Zugang, der einen optimalen Zugang in die jeweilige Thoraxhälfte ermöglicht. Sie erfolgt in Höhe des 5. Interkostalraums und kann nach anterior oder posterior erweitert werden. Liegen multiple Metastasen vor, kann über diesen Zugang eine schonende Resektion durchgeführt werden. Ein Vorteil der posterolateralen Thorakotomie ist die bessere Übersicht bei dorsalen und hilusnahen Metastasen. Zudem kann eine systemische Lymphknotendissektion im oberen, unteren Mediastinum und zum Teil im kontralateralen Kompartiment erfolgen. Auch erweiterte Eingriffe, wie z.B. dorsale Brustwandresektionen oder Manschettenresektionen sind über diesen Zugang gut durchführbar. Über die posterolaterale Thorakotomie lässt sich der jeweilige Lungenflügel sehr gut palpieren, wodurch im CT nicht-detektierte Metastasen entdeckt werden können. Ferner lässt sich durch diesen Zugang eine vollständige interlobäre, lobäre, hiläre und mediastinale

Lymphknotendissektion durchführen (Dienemann 2006, Rau et al. 2008, Schirren et al. 2006 a).

Als Nachteile dieses Verfahrens gelten Schmerzen, die meistens stärker als die einer Sternotomie empfunden werden und die nur einseitige Exploration des Thorax. Dadurch wird meistens ein zweizeitiges Vorgehen notwendig und dadurch eine zweite Operation. Da durch einseitiges Vorgehen weniger postoperative pulmonale Komplikationen als durch beidseitig simultanes Vorgehen auftreten, wird die zweizeitige posterolaterale Thorakotomie bei Hochrisikopatienten als Vorteil gewertet (Dienemann 2006, Rau et al. 2008, Schirren et al. 2006 a).

Eine zweizeitige posterolaterale Thorakotomie ist nur indiziert, wenn ein radiologisch nachgewiesener Befall der kontralateralen Lunge nachgewiesen ist. Da bei unilateralen Metastasen eine bilaterale Exploration keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat (Younes et al. 2002).

Mediane Sternotomie:

Die mediane Sternotomie bietet Im Gegensatz zur lateralen Thorakotomie den Vorteil simultan beidseitige Lungenmetastasen zu resezieren. Weitere Vorteile der Sternotomie werden in einem beidseitigem Staging und Auffinden von okkulten Metastasen gesehen. Des Weiteren gilt die niedrigere Morbidität und die schwächeren postoperativen Schmerzen als Vorteil der Sternotomie (Dienemann 2006, Johnston 1983, Rau et al. 2008, Schirren et al. 2006 a, Van der Veen et al. 1998).

Zu den Nachteilen der Sternotomie zählt der schwierige Zugriff zu den hinteren und hilusnahen Regionen. Aus diesem Grund eignet sie sich bei beidseits peripher gelegenen Metastasen. Auch der Zugang zum linken Unterlappen ist erschwert, da sich beim hervorholen des Unterlappens die Auswurfraction des linken Ventrikels erniedrigt. Weitere Nachteile treten bei der systematischen Lymphknotendissektion auf. Zwar lassen sich die Lymphknoten des oberen Mediastinums gut resezieren, doch ist die Dissektion der anderen Lymphknotenkompartimente eingeschränkt, bzw. unmöglich (Rau et al. 2008, Schirren et al. 2006 a).

Transversale Thorakotomie:

Wie die Sternotomie ermöglicht die transversale Thorakotomie eine Exploration beider Lungenflügel. Über diesen Zugang sind die Resektion der Metastasen und die systemische Lymphknotendisektion gut durchzuführen. Ein weiterer Vorteil dieses Zugangs ist das kosmetische Ergebnis bei Frauen, da der Schnitt unterhalb der Mammafalte liegt. Nachteile dieses operativen Zugangs sind der größere präparatorische Aufwand und die Durchtrennung der Mammariagefäßbündel. Die transversale Thorakotomie wird selten und nur bei jungen Patienten durchgeführt (Dienemann 2006, Rau et al. 2008, Schirren et al. 2006 a).

Videoassistierte Thorakoskopie (VATS):

Die videoassistierte Thorakoskopie in der Metastasenchirurgie wird kontrovers diskutiert. Sie bietet aufgrund der minimal invasiven Zugänge einige Vorteile gegenüber den oben genannten Resektionsverfahren. Es resultieren weniger Schmerzen, eine niedrigeren Komplikationsrate, eine schnellere Mobilisation und Rehabilitation und gute kosmetischen Ergebnisse (Nakas et al. 2009). Die Lungenmetastasen sollten hierbei ≤ 3 cm sein und in der Lungenperipherie liegen (Mutsaerts et al. 2001). Vor Durchführung einer VATS sollte eine CT-Untersuchung erfolgen. Werden während der Resektion die im CT-Bild dargestellten Metastasen nicht gefunden oder kann kein gesicherter Resektionsrand gewährleisten werden, muss auf eine Thorakotomie umgestiegen werden (Landreneau et al. 2000).

Nachteile werden in der schwereren Palpation der gesamten Lunge gesehen. 1996 veröffentlichten McCormack et al. eine Studie, bei der zuerst eine Metastasektomie durch eine VATS und direkt im Anschluss eine Thorakotomie durchgeführt wurde. Hierbei zeigte sich eine Fehlerrate von 56% durch CT-Scan + VATS im Gegensatz zur Thorakotomie (McCormack et al. 1996). Wie schon erwähnt ist die Palpation im belüfteten und unbelüfteten Zustand für eine komplette Metastasenresektion wichtig, weiter kommt eine komplette Dissektion der Lymphknoten hinzu. Beides ist durch eine VATS nicht vollständig durchführbar, was die Radikalität des Verfahrens einschränkt (Schirren et al. 1994 b).

1.2.8 Nachsorge

Bei der Nachsorge metastasektomierter Patienten spielt der Primärtumor, das Alter des Patienten und die Möglichkeit weiterer Eingriffe eine besondere Rolle. Hat ein Patient noch genug Lungenfunktion für eine weitere Thorakotomie, sollte alle 3 Monate eine Röntgenkontrolle und alle 6 Monate ein Spiral-CT als Kontrollverfahren durchgeführt werden. Des Weiteren ist die Gegend des Primärtumors (s. o.) und weitere mögliche Metastasierungsorte zu beobachten. Herrscht eine palliative Situation vor, stehen bei der Nachsorge die Beschwerden und die Schmerzen des Patienten im Vordergrund (Dienemann 2006).

1.3 Ziel der Dissertation

Das Vorhandensein von thorakalen Lymphknotenmetastasen wird in der Literatur generell als negativer Einflussfaktor beschrieben. Jedoch unterscheiden sich die Ergebnisse hinsichtlich der Notwendigkeit einer systematischen Lymphknotendisektion, weshalb sie nicht zum bisherigen Standard der Lungenmetastasen Chirurgie gehört (Pfannschmidt et al. 2006, Pfannschmidt et al. 2010, Schirren et al. 1998, Szöke et al. 2010, Welter et al. 2007).

Aktuell führen nur 13% der Thoraxchirurgen in Europa eine komplette systematische Lymphknotendisektion durch, 55% führen ein Lymphknotensampling und 32% führen weder ein Sampling noch eine Disektion durch. Insgesamt sehen nur 19% der befragten Thoraxchirurgen keine Kontraindikation für eine Operation in einem positiven mediastinalen Lymphknotenbefall (Internullo et al. 2008).

In der vorliegenden Studie sollen Prognosefaktoren hinsichtlich ihres Einflusses auf das Langzeitüberleben der Patienten und auf die Entstehung thorakaler Lymphknotenmetastasen der Patienten eruiert und bewertet werden. Prognostische Faktoren dienen der Evaluation von Patienten und der Beurteilbarkeit einer noch möglichen Operation. Aufgrund der schwierigen Indikationsstellung und der daraus resultierenden Therapie ist es wichtig, prognostische Faktoren für die Resektion von Lungenmetastasen zu eruieren.

Auf ihren Einfluss auf das Langzeitüberleben sollen verschiedene Faktoren untersucht werden. Zu diesen zählen der Lymphknotenstatus, die Lokalisation

des Primärtumors, der Initiale M- Tumorstatus und das krankheitsfreie Intervall. Zusätzlich wird der Einfluss der Anzahl der Lungenmetastasen, der präoperativen Chemotherapie und der Art der Metastasierung bei Leber- und Lungenmetastasen auf das Langzeitüberleben untersucht.

Bezüglich der Entstehung von thorakalen Lymphknotenmetastasen werden die Lokalisation, die Histologie und das Stadium des Primärtumors erforscht. Weiter werden die Anzahl der Lungenmetastasen, das Ansprechen auf eine präoperative Chemotherapie und die Art der Metastasierung bei Leber- und Lungenmetastasen untersucht.

2. Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden 165 Patienten, die im Zeitraum Januar 1999 bis Dezember 2009 in der thoraxchirurgischen Abteilung der Horst-Schmidt-Klinik Wiesbaden unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Schirren an einer pulmonalen Metastasektomie bei Primärtumor kolorektales Karzinom operiert wurden, einbezogen. Im Jahr 2008 wurden die Operationen in den Kerkhoff-Kliniken Bad Nauheim, ebenfalls unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Schirren, durchgeführt. Die Daten wurden prospektiv durch Dokumentationsbögen erfasst. Dazu diente präoperativ ein Operationskonferenzbogen und postoperativ ein Operationsdokumentationsbogen (s. Anlagen 1-4). Alle Patienten wurden unter kurativer Intension operiert. Der Behandlungsplan wurde in einem interdisziplinären Tumorboard (Thoraxchirurgen, Onkologen, Gastroenterologen, Radiologen, Nuklearmediziner, Palliativmediziner, etc.) entschieden.

Eine Operationsindikation bestand, wenn der Primärtumor unter Kontrolle war, eine komplette Resektabilität aller Lungenmetastasen vorlag, es keine alternative Therapieform gab, es bis auf resektable, z.B. Lebermetastasen, keine weiteren extrathorakalen Metastasen vorlagen und ein adäquater Allgemeinstatus und eine ausreichende kardiopulmonale Reserve beim Patienten vorhanden war (Bölükbas et al. 2012, Vogt- Moykopf et al. 1994). Des Weiteren wurden die pulmonalen Metastasen vor einer Resektion zwei Monate lang beobachtet. Bei einem konstanten Befund, bzw. Ausschluss eines Progresses, wurde eine Metastasektomie durchgeführt. Zudem wurde vor allem bei Patienten mit multiplen Metastasen und positivem Lymphknotenbefall während den zwei Monaten Beobachtungszeit eine Chemotherapie verabreicht. Zeigte sich hierunter ein konstanter Befund wurde auch hier die Indikation zur Metastasektomie gestellt.

Beim gesamten Patientenkollektiv wurde eine Computertomographie des Thorax, des Abdomens und des Beckens, eine Knochenszintigraphie und eine

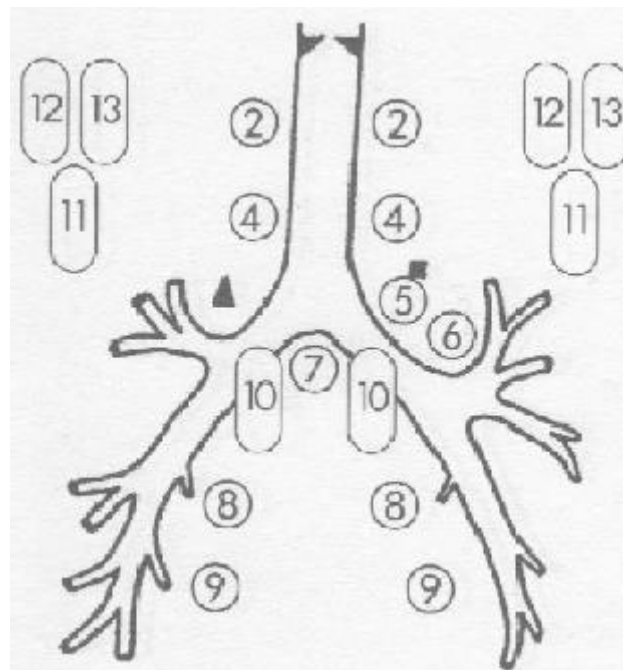
Magnetresonanztomographie des Schädels als Tumorstaging durchgeführt. Bei Patienten mit Lebermetastasen wurde zusätzlich eine Magnetresonanztomographie des Abdomens durchgeführt. Eine Mediastinoskopie wurde bei keinem Patienten durchgeführt. Eine F18-Fluordesoxyglukose Positron-Emissions-Tomographie wurde nur in vereinzelten Fällen durchgeführt. Der CEA-Wert wurde ebenfalls nicht routinemäßig gemessen, da dieser Wert keine Relevanz für die Indikationsstellung zur Metastasektomie hatte.

Neben der pulmonalen Metastasenresektion wurde bei den Patienten eine systematische Lymphknotendisektion durchgeführt. Auch hierbei wurden die Daten prospektiv durch den postoperativ ausgefüllten Dokumentationsbogen erfasst. Hierbei wurde direkt im Anschluss der Operation durch den Operateur die Lymphknotendisektion wie in den beiden aufgeführten Schemata dokumentiert (s. Abb. 8, 9).

Abbildung 8: Postoperatives Dokumentationsschema der Lymphknotendisektion Nr. 1

Lymphknoten-Entfernung		aufgesucht/ nicht vorhanden		entfernt		patholog. Befund	
		re	li	re	li	re	li
N2-LYMPHKNOTEN							
Oberes Mediastinum							
1	Hoch mediastinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Hoch paratracheal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Prävasculär und retrotracheal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Tief paratracheal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aortale Lymphknoten							
5	Subaortal (Aorto-pulmonales Fenster)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Paraaortal (absteigende Aorta oder Phrenicus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unteren Mediastinums							
7	Subcarinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Paraösophageal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Ligamentum pulmonale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
N1-LYMPHKNOTEN							
10	Hilär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Interlobär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Lobär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Segmental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Subsegmental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 9: Postoperatives Dokumentationsschema der Lymphknotendisektion Nr. 2



Während der Lymphknotendisektion wird darauf geachtet, dass die Lymphknoten nicht einzeln, sondern en-bloc als gesamtes Lymphknotenkompartiment disseziert werden (Schirren et al. 1996). Hierbei gilt es zudem zu beachten, dass die umliegenden Strukturen, d.h. Trachea, Bronchien, Ösophagus, Ductus thoracicus, Gefäße und Nerven während der Dissektion nicht verletzt werden (Schirren 1995). Bei einer rechtsseitig durchgeführten Thorakotomie wurden die Lymphknotenstationen 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 8, 9, 10R, 10L, 11, 12 (s. Abb.7, S.28) und bei einer linksseitig durchgeführten Thorakotomie die Lymphknotenstationen 4L, 5, 6, 7, 8, 9, 10R, 10L, 11, 12 (s. Abb.7, S.28) als Routine bei allen onkologischen Operationen entfernt in Anlehnung an eine Lungenkrebsoperation (Bölükbas et al. 2010, Lardinois et al. 2006). Bei einer Sternotomie wurden die Lymphknotenstationen 2R, 2L, 4R und 4L (s. Abb.7, S.28) reseziert.

Abbildung 10: Schematische Darstellung der mediastinalen Lymphknotenpositionen (The Japan Lung Cancer Society 1995)

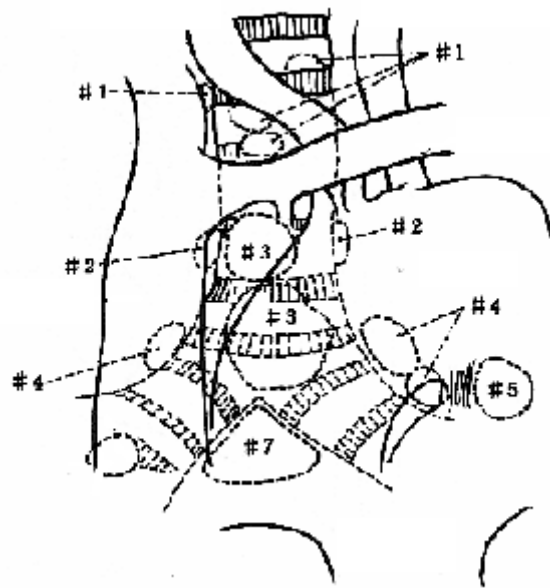


Abbildung 11: Bild eines komplett resezierten mediastinalen Lymphknotenkompartiments (Bild von Prof. Schirren)



Technik der rechtsseitigen Lymphknotendisektion:

Der Thorax wird über eine posterolaterale Thorakotomie eröffnet, da so eine übersichtliche Präparation der Lymphknoten vor, unter und hinter dem Lungenhilus möglich ist. Bei dieser Präparation wird der Thorax in ein oberes und unteres Kompartiment unterteilt. Die Grenze der Unterteilung erfolgt durch die V. Azygos. Zur Dissektion wird das Mediastinum komplett eröffnet, d.h. paravertebral von kranial nach kaudal bis in den Recessus

costodiaphragmaticus. Hierbei werden die am Lig. pulmonale liegenden Lymphknoten disseziert. Weiter werden die paraoesophagealen Lymphknoten beidseits zusammen mit den Lymphknoten des linken Hauptbronchus, nach Auslösung des Oesophagus von ventral, reseziert. Vom Zusammenfluss der V. Azygos und der paravertebralen Vene ausgehend, werden nun die Lymphknoten am rechten Hauptbronchus und der Bifurkation entnommen. Als nächstes erfolgt die Dissektion des oberen Kompartimentes, hierbei erfolgt eine Inzision zwischen der V. cava superior und der Trachea. Es werden nun die Lymphknotenkompartimente am Tracheobronchialwinkel ipsilateral und kontralateral reseziert, hierbei wird der ascendierende Aortenbogen freigelegt. Weiter werden noch die hochparatrachealen Lymphknoten entfernt (Schirren et al. 1994 b, Schirren et al. 1996).

Abbildung 12: Schematische Darstellungen der rechtsseitigen mediastinalen Lymphknotenpositionen (The Japan Lung Cancer Society 1995)

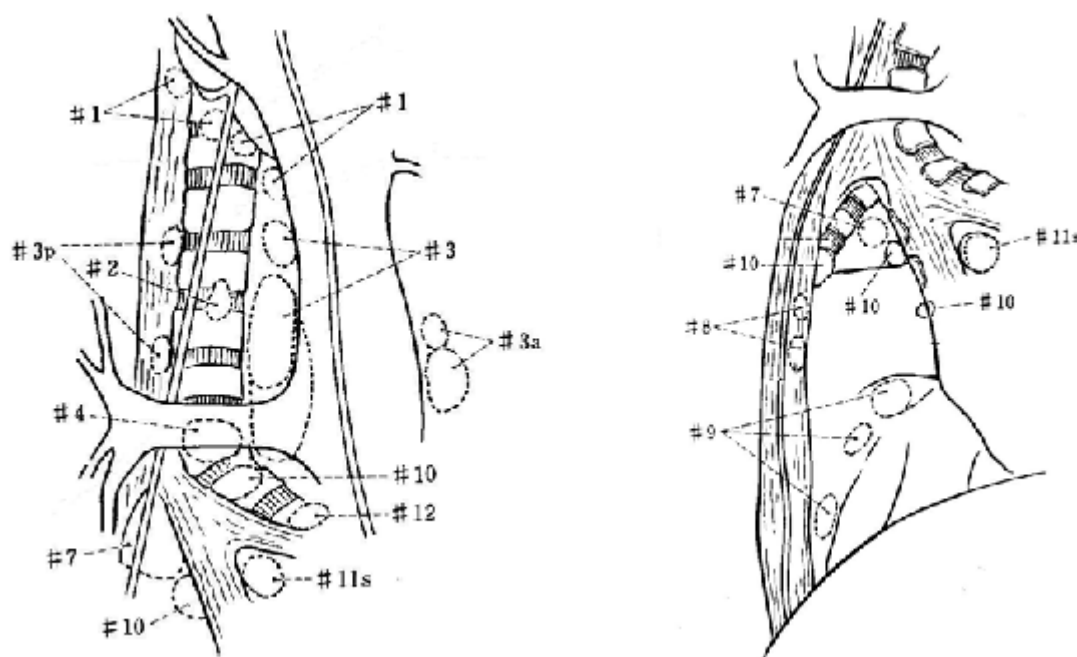
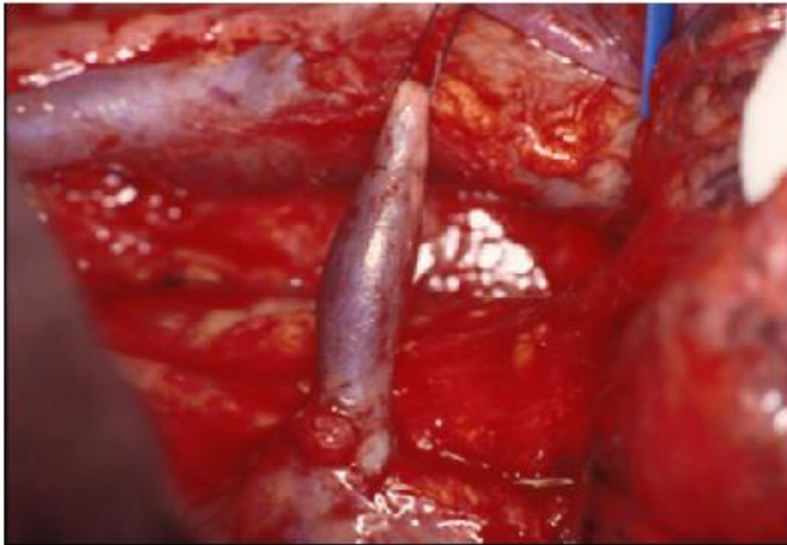


Abbildung 13: Intraoperative Sicht auf das rechte Mediastinum

Intraoperative Sicht auf das rechte Mediastinum mit der V. Azygos, die das Mediastinum in ein oberes und ein unteres Kompartiment unterteilt (Schirren et al. 2006 b).



Neben den mediastinalen Lymphknoten werden auch die interlobären Lymphknoten reseziert, sie befinden sich unter der Pleura visceralis. Zwischen dem kaudalen Rand des Oberlappens und dem Bronchus intermedius liegt häufig ein interlobärer Lymphknoten, der reseziert wird. Als nächstes erfolgen eine Präparation entlang des interlobären Verlaufs der Pulmonalarterie und die Dissektion der im Verlauf liegenden interlobären Lymphknoten. Weiter werden die Lymphknoten um die Segmentarterienabgänge disseziert. Nach anzügeln und anheben des Gefäßes werden noch die an den Bronchusabgängen liegenden Lymphknoten reseziert (Schirren 1995).

Abbildung 14: Schema des rechten "lymphatic sump"

Die Linien durch Mittellappen- und Unterlappenspitzenbronchus markieren die Ebene, unterhalb welcher sich Lymphknotenmetastasen von malignen Erkrankungen im Oberlappen so gut wie niemals finden (Schirren 1995). (s. S.25)

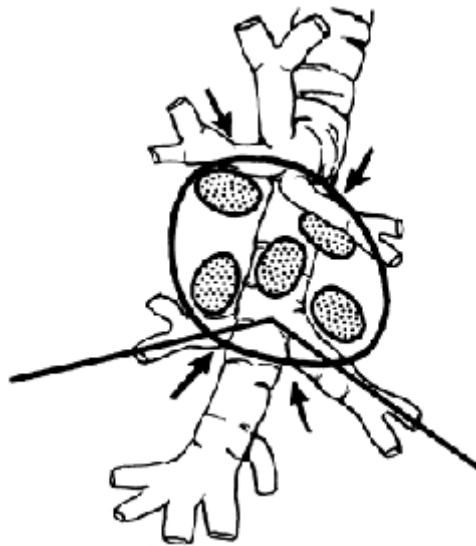


Abbildung 15: Intraoperative Sicht auf die rechtsseitigen interlobären Lymphknotengebiete nach der Resektion (Bild von Prof. Schirren)



Technik der linksseitigen Lymphknotendissektion:

Der Zugang zur Dissektion ist linksseitig durch den Aortenbogen erschwert. Wie auf der rechten Seite wird auch auf der linken Seite, ein unteres und ein oberes Kompartiment unterschieden. Die Durchführung der Dissektion wird im unteren Kompartiment begonnen. Hierzu zählen die Lymphknoten, die entlang der Aorta descendens liegen. Es werden die aortal und subaortal gelegenen Lymphknotenkompartimente dargestellt und entfernt. Nach Mobilisation des Aortenbogens erfolgt eine en-bloc Resektion der am rechten, am linken

Hauptbronchus und der an der Carina gelegenen Lymphknoten. Hierbei wird eine Durchtrennung des Lig. Botalli vorgenommen, um das gesamte aorto-pulmonale Fenster beurteilen und die darin befindlichen Lymphknoten resezieren zu können. Weiter werden die paratrachealen Lymphknoten und die rechtsseitigen tracheobronchialen Lymphknoten nach einer Inzision des Perikards entfernt. Durch diese Technik der Lymphknotendisektion ist eine ipsi- und kontralaterale Lymphknotendisektion möglich (Schirren et al. 1994 b, Schirren et al. 1996).

Abbildung 16: Schematische Darstellung der linksseitigen mediastinalen Lymphknotenpositionen (The Japan Lung Cancer Society)

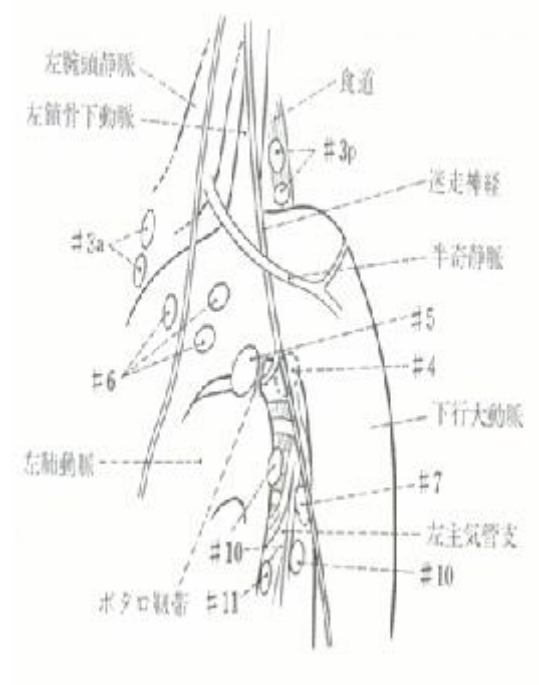


Abbildung 17: Intraoperative Sicht auf das linke Mediastinum

Intraoperative Sicht auf das linke Mediastinum mit den paratrachealen und tracheobronchialen Lymphknotengebieten (Schirren et al. 2006 b).

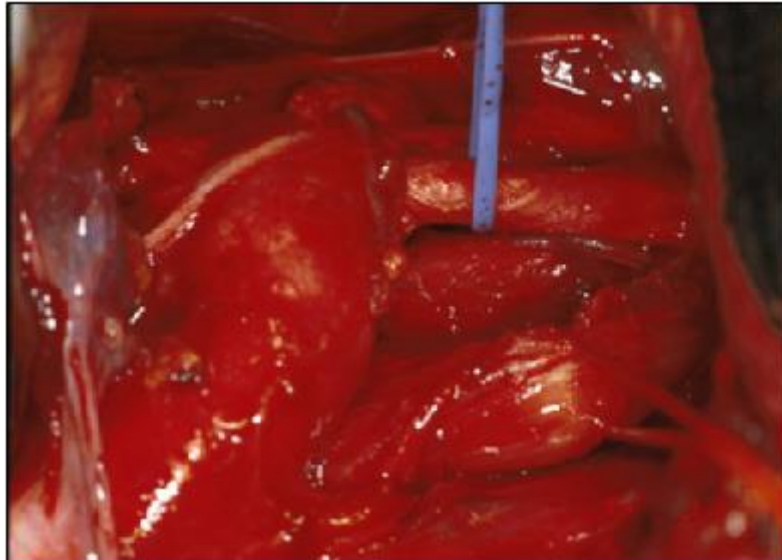
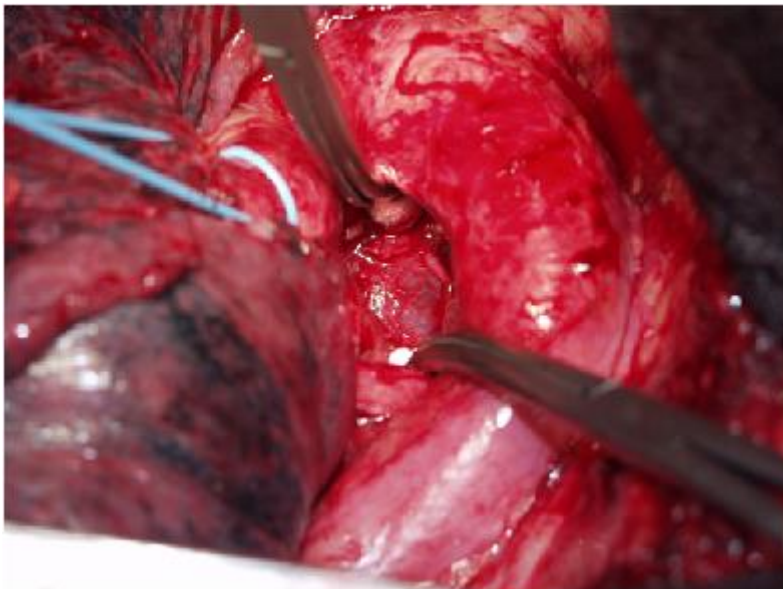


Abbildung 18: Intraoperative Sicht auf das linke Mediastinum II

Intraoperative Sicht auf das linke Mediastinum nach Durchtrennung des Ductus Botalli und Resektion der aortal gelegenen Lymphknotengebiete (Bild von Prof. Schirren)



Wie rechtsseitig wird auch linksseitig eine Lymphadenektomie der interlobären Lymphknoten durchgeführt. Hierbei wird die Gefäßscheide der linken Pulmonalarterie inzidiert. Nach Darstellung der Oberlappenabgänge werden die

Lymphknoten an den Segmentarterienabgängen entfernt. Bei der Freilegung der Pulmonalarterie vom dahinter liegenden Bronchus erfolgt eine Resektion der rundherum liegenden Lymphknoten am Oberlappenbronchus. Zudem werden die Lymphknoten des Unterlappens mit denen an der basalen Gruppe befindlichen Lymphknoten reseziert (Schirren 1995).

Abbildung 19: Schema des linken "lymphatic sump"

Die schräge Linie markiert die Ebene, unterhalb welcher sich Lymphknotenmetastasen von malignen Erkrankungen im Oberlappen sehr selten finden (Schirren 1995). (s. S.25)

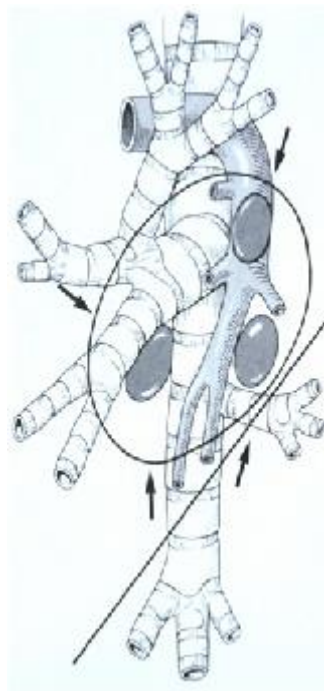
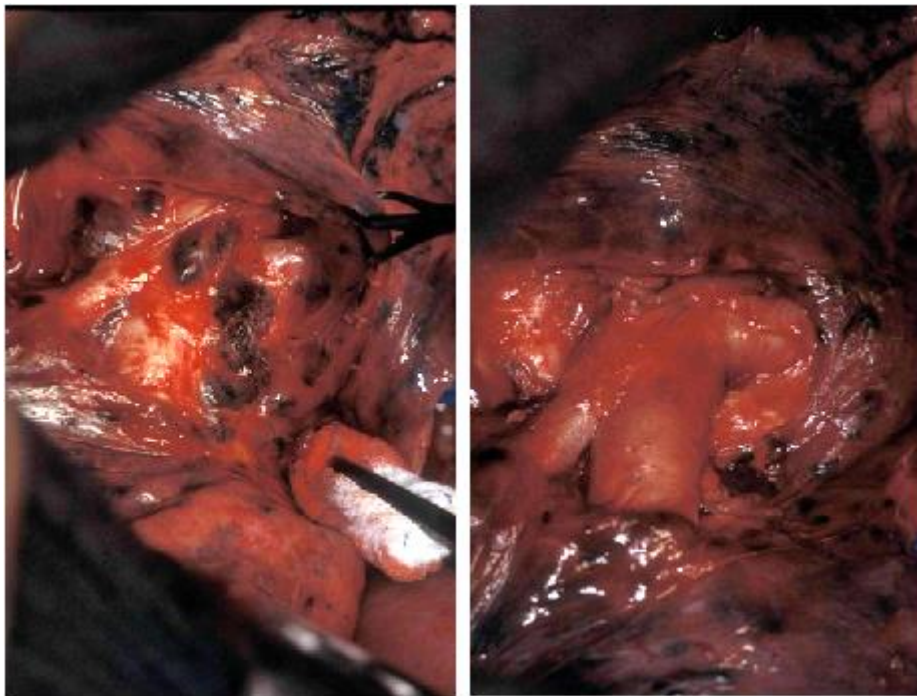


Abbildung 20: Intraoperative Sicht auf die linksseitigen interlobären Lymphknotengebiete vor und nach der Resektion (Bild von Prof. Schirren)



2.2 Datenerfassung

Aus den Patientenakten wurden relevante Patientendaten, Daten des Primärtumors (einschließlich der Metastasierung), pathologische Befunde, Daten über die Lungenmetastasen und dessen Behandlung, sowie dessen Nachbehandlung zusammen getragen.

Im Einzelnen wurden die folgenden Daten der Patienten erfasst:

Patienten bezogene Daten

- Geburtsdatum/ Alter
- Geschlecht

Primärtumor bezogene Daten

- Datum der Erstdiagnose
- Lokalisation
- Operationsdatum
- Histologie
- Grading
- TNM Stadium

- Chemotherapie

Metastasen bezogene Daten

- Erstdiagnose der Metastasen
- Krankheitsfreies Intervall (KFI) zwischen dem Primärtumor und der Metastase
- Metastasierungsart
- Therapiereihenfolge der Metastasen
- Operationsdatum der Leberresektion
- Anzahl der Lebermetastasen
- Operationsdatum der Lungenresektion
- Anzahl der präoperativen Lungenmetastasen
- Anzahl der postoperativen Lungenmetastasen
- Verteilung der Lungenmetastasen
- R- Klassifikation nach Lungenmetastasektomie
- Präoperative thorakale Lymphknotenmetastasen mit Verteilung
- Lymphknotenstatus nach Metastasektomie

Metastasektomie bezogene Daten

- Resektionsart der Metastasen
- Operativer Zugangsweg
- Anzahl der Resektate
- Chemotherapie vor der Metastasenresektion
- Wirkung der Chemotherapie
- Chemotherapie nach der Metastasenresektion

Rezidivmetastasen bezogene Daten

- Rezidivmetastasen vorhanden (Häufigkeit)
- Krankheitsfreies Intervall zwischen 1. Metastasektomie und Rezidivmetastasen

Follow-up Daten

- Datum des letzten Follow-up
- Zeit zwischen 1. Lungenresektion und letztem Follow-up

- Status des Patienten (lebend oder verstorben)
- Todesursache (tumorabhängig oder andere Todesursache)

2.3 Durchführung des Follow-up

Die Daten des Follow-up wurden telefonisch ermittelt. Dabei wurden die aktuellen Hausärzte oder Onkologen der jeweiligen Patienten angerufen und telefonisch befragt. Konnten auf diesem Weg keine Daten erhoben werden, wurden die Daten durch ein Schreiben erfragt. Die letzte Möglichkeit der Datenerhebung war, bei Patienten die sich im Hause zur Nachkontrolle befanden, aus den eigenen Akten. Bei der Erhebung der Daten handelte es sich um den aktuellen Status des Patienten. Lebte der Patient noch, wurde der letzte Kontakt zur Praxis als Follow-up-Datum gewertet. War der Patient verstorben, zählte sein Todestag. Die Überlebenszeit wurde ab dem Operationstag bis zum Todestag des Patienten gewertet. Die operative Mortalität wurde als ein Versterben innerhalb desselben Krankenhausaufenthaltes oder innerhalb von 30 postoperativen Tagen definiert. Des Weiteren wurde erfragt, ob der Patient noch eine Chemotherapie erhalten hat und ob Metastasen nach der Resektion aufgetreten sind. War dies der Fall, wurde gefragt wo und wann sie aufgetreten sind.

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels der Software SPSS 15.0 und mittels STATA 12SE gespeichert und statistisch ausgewertet.

Als nächstes wurden die Daten mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Es wurden absolute und relative Häufigkeiten für kategoriale Merkmale bestimmt. Bei stetigen Merkmalen wurden Median, Minimum und Maximum ausgewertet.

Um das Überleben der Patienten zu bestimmen wurde die Zeit zwischen dem Datum der ersten Lungenresektion, dem Todestag, bzw. dem aktuellen Follow-up-Datum berechnet. Für die Berechnung des Überlebens wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet und mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz überprüft. Dabei wurden die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven mit 95% Konfidenzintervall

erstellt. Um prognostische Faktoren aus den Daten zu ermitteln wurde die Cox-Regression genutzt. Die Cox-Regression wurde gewählt, da bei diesem Verfahren gleichzeitig der Effekt von mehreren Einflussgrößen auf das Überleben ermittelt werden kann (Ziegler et al. 2007). Hierbei wurden die Variablen untersucht, die eine Signifikanz ($p < 0,05$) oder zumindest einen Trend ($p < 0,1$) gezeigt haben. Kontinuierliche Variablen wurden als lineare kontinuierliche Funktionen in die Cox-Regression eingegeben. Um mögliche nichtlineare Assoziationen zu untersuchen, wurden kontinuierliche Variablen auch in Tertiale unterteilt. Um den Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und anderen Merkmalen darzustellen und zu ermitteln, wurden Kreuztabellen erstellt und mittels Chi-Quadrat-Test oder exaktem Fisher-Test berechnet. Zur Ermittlung von Prognosefaktoren für das Vorhandensein von postoperativen thorakalen Lymphknotenmetastasen wurden logistische Regressions Analysen erstellt.

3. Ergebnisse

In die Studie wurden insgesamt 165 Patienten eingeschlossen, die unter kurativer Absicht an pulmonalen Metastasen nach reseziertem kolorektalem Karzinom operiert wurden. Bei allen der 165 Patienten wurde eine systematische Lymphkontendisektion durchgeführt. Der Zeitraum der Metastasenresektion lag zwischen den Jahren 1999 und 2009. Alle Operationen wurden unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med Schirren durchgeführt.

3.1 Patienteneigenschaften

Unter den 165 Patienten waren insgesamt 101 Patienten männlichen Geschlechts (61,2%) und 64 Patienten weiblichen Geschlechts (38,8%). Das mediane Alter der Patienten lag bei 64 Jahren (31-85 Jahre). Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 62,6 Jahren ($\pm 12,2$ Jahre).

3.2 Daten des Primärtumors

Lokalisation

Die Lokalisation des Primärtumors wurde je nach Lage analog zur Anatomie im Zäkum, Colon ascendens, rechte Flexur, Colon transversum, linke Flexur, Colon descendens, Colon sigmoideum und im Rektum unterteilt. Dabei lagen 10 Kolonkarzinome im Zäkum (6,1%), 6 im Colon ascendens (3,6%), 2 in der rechten Flexur (1,2%), 3 im Colon transversum (1,8%), 1 in der linken Flexur (0,6%), 39 im Colon sigmoideum (23,6%) und 96 im Rektum (58,2%). Bei 8 Patienten (4,8%) konnte sich die im Kolon befindende Lokalisation nicht unterteilen lassen.

Histologie und Grading

Unter den Karzinomen fanden sich 106 Adenokarzinome (64,2%), 14 muzinöse Adenokarzinome (8,5%) und 1 Siegelringkarzinom (0,6%). Die restlichen 44

Histologien (26,7%) konnten nicht erfasst werden. Des Weiteren waren im Patientenkollektiv 4 Tumore mit einem G1 Grading (2,4%), 87 Tumore mit G2 (52,7%) und 21 Tumore mit G3 (12,7%). Bei 53 Patienten (32,1%) ließ sich das Grading nicht erfassen.

TNM Stadium

Das kolorektale Karzinom wird in die TNM-Klassifikation unterteilt (s.o.). Nach dieser Klassifikation fanden sich bei 17 Patienten mit einem T1-Stadium (10,3%), 27 mit einem T2-Stadium (16,4%), 65 mit einem T3-Stadium (39,4%) und 39 mit einem T4-Stadium (23,6%). Bei 17 der 165 Patienten (10,3%) konnte kein T-Status des Primärtumors erfasst werden.

Chemotherapie

Im Patientenkollektiv erhielten 125 Patienten (75,8%) eine adjuvante Chemotherapie beim Primärtumor, 31 Patienten (18,8%) des Patientenkollektivs erhielten keine adjuvante Chemotherapie. Bei 9 Patienten (5,4%) konnte nicht erfasst werden, ob sie eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben oder nicht.

3.3 Metastasen bezogene Daten

Krankheitsfreie Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und der Metastase

Das mediane krankheitsfreie Intervall (KFI) zwischen der Resektion des Primärtumors und der Erstdiagnose der Lungenmetastase lag bei 29 Monaten (Varianz 0-142), der Mittelwert bei 35 Monaten (KI 95%: 31-39).

Metastasierungsart und die Therapiereihenfolge

Von den 165 Patienten war bei 113 Patienten das kolorektale Karzinom in die Lunge metastasiert (68,5%). Bei 13 Patienten fand eine synchrone

Metastasierung in Leber und Lunge statt (7,9%). Bei den restlichen 39 Patienten fand die Metastasierung metachron in Leber und Lunge statt (23,6%). Von den 52 Patienten die durch eine unterschiedliche Therapiereihenfolge hätten behandelt werden können, wurden 44 Patienten zuerst wegen ihren Lebermetastasen reseziert (26,7%) und 8 Patienten zuerst wegen ihren Lungenmetastasen reseziert (4,8%).

Anzahl der Lebermetastasen

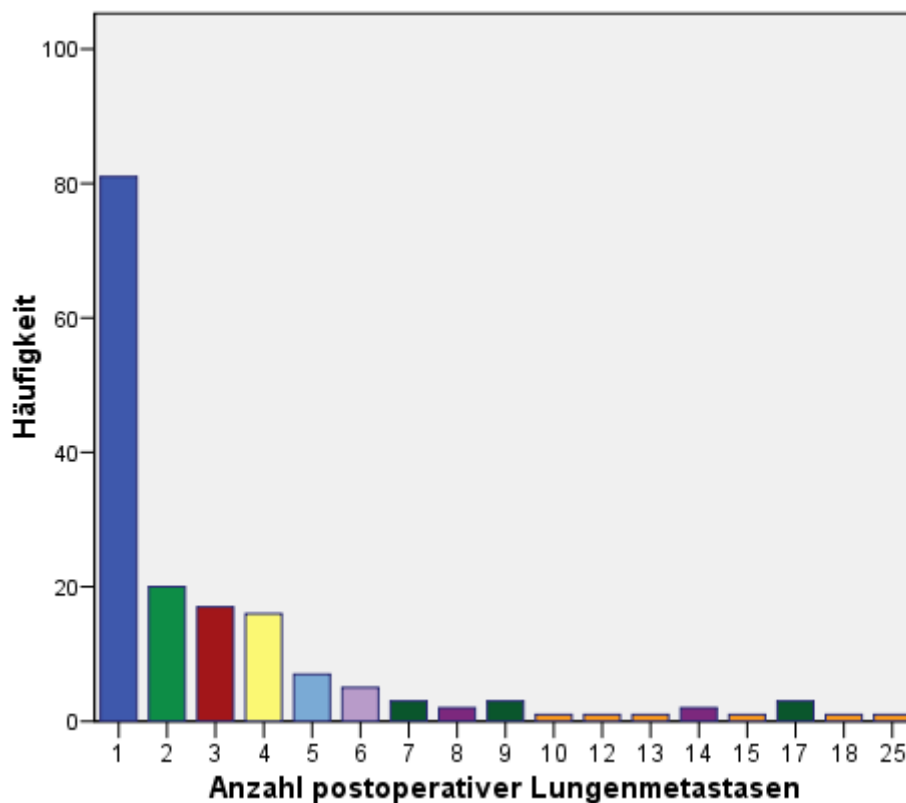
Von allen Patienten hatten 111 Patienten keine Lebermetastasen (67,3%), bei 25 war 1 Lebermetastase zu finden (15,2%), bei 4 Patienten 2 Lebermetastasen (2,4%) und bei 2 Patienten 3 Lebermetastasen (1,2%). Bei 23 Patienten (13,9%) konnten die Daten nicht erfasst werden.

Anzahl der postoperativen Lungenmetastasen

Die mittlere Anzahl der resezierten Lungenmetastasen pro Patient lag bei 3,3 (1-25). Davon hatten fast 81 Patienten postoperativ 1 Lungenmetastase (49,1%), die restlichen Patienten hatten 2 oder mehr Lungenmetastasen (50,9%).

Verteilung der Lungenmetastasen

Bei 58 Patienten fanden sich die Lungenmetastasen in der rechten Lungenhälfte (35,2%), bei 50 Patienten fanden sie sich in der linken Lungenhälfte (30,3%) und bei 57 Patienten fanden sie sich in beiden Lungenhälften (34,5%).

Abbildung 21: Anzahl der postoperativen Lungenmetastasen

R-Klassifikation nach Lungenmetastasektomie

Von den insgesamt 165 Patienten wurden 162 Patienten R0 reseziert (98,2%). Bei 2 Patienten fand sich nach einer Lobektomie ein R1-Status, eine Manschettenresektion oder Pneumonektomie war bei diesen beiden Patienten nicht möglich (1,2%). Bei 1 Patienten wurde aufgrund einer Pleurakarzinose eine R2 Resektion durchgeführt (0,6%).

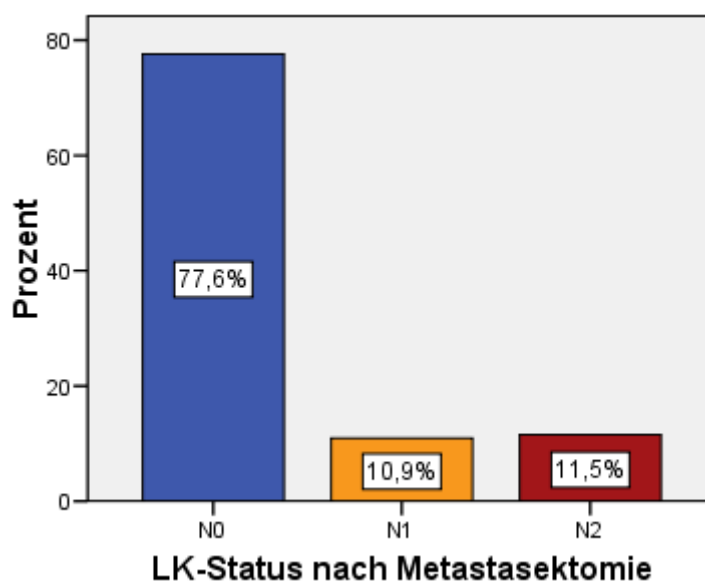
Präoperativer Lymphknotenstatus

Insgesamt wurden präoperativ bei 125 Patienten keine Lymphknotenmetastasen diagnostiziert (75,8%), bei 13 Patienten wurden hiläre (7,9%) und bei 6 Patienten wurden mediastinale Lymphknoten (3,6%) präoperativ diagnostiziert. Bei 21 Patienten (12,7%) konnten die Daten nicht erfasst werden.

Thorakaler Lymphknotenstatus nach Metastasektomie

Insgesamt fanden sich im Patientenkollektiv 37 Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N1-N2) (22,4%), die restlichen 128 Patienten hatten keine Lymphknotenmetastasen (77,6%). Bei der einzelnen Unterteilung fanden sich 18 Patienten mit einem N1 Status (10,9%) und 19 Patienten mit einem N2 Status (11,5%).

Abbildung 22: Verteilung LK-Status



3.4 Metastasektomie bezogene Daten

Resektionsart der Lungenmetastasektomie

Insgesamt wurden 56 Patienten durch eine Keil-, bzw. Laserresektion reseziert (33,9%), 65 Patienten erhielten eine Segmentresektion (39,4%) und 44 Patienten eine Lobektomie (26,7%). Bei keinem der 165 erfassten Patienten wurde eine Pneumonektomie durchgeführt.

Operativer Zugangsweg

Insgesamt wurde bei 103 der operierten Patienten die einseitige Thorakotomie als operativer Zugangsweg genutzt (62,4%). Die zweizeitige Thorakotomie wurde bei 37 Patienten als Zugangsweg genutzt (22,4%). Die Sternotomie

wurde bei 22 Patienten genutzt (13,3%) und die VATS wurde bei 3 Patienten als operativer Zugangsweg genutzt (1,8%).

Chemotherapie vor und nach der Metastasektomie und ihre Wirkung

Vor der Metastasektomie erhielten 65 Patienten eine Chemotherapie (39,4%). Bei 8 dieser Patienten fand ein Progress der Metastasen statt (12,3%), bei 50 Patienten fand eine Regression statt oder es änderte sich nichts (stable disease) (76,9%). Bei 7 der 65 (10,8%) Patienten konnten die Daten zur Wirkung nicht erfasst werden. Nach der Metastasektomie erhielten 22 Patienten eine Chemotherapie (13,3%). Hierbei erhielten mehr Patienten mit befallenen Lymphknotenmetastasen eine adjuvante Chemotherapie (N0: 13/126 vs. N1-2 9/37; $p=0,03$)

3.5 Rezidivmetastasen bezogene Daten

Pulmonales Rezidiv

Im gesamten Patientenkollektiv der Studie waren 81 Patienten, die kein Rezidiv erlitten (49,1%). Unter den Patienten mit Rezidiv wurde nochmal unter einmaligem Rezidiv und mehrmaligem Rezidiv (Re-Re-Rezidiv) unterschieden. 72 Patienten erlitten ein Rezidiv (43,6%) und 12 Patienten ein Re-Re-Rezidiv (7,3%). Von den 72 Patienten die ein Rezidiv erlitten wurden 34 Patienten nochmals metastasektomiert.

KFI zwischen 1. Metastasenresektion und Rezidivmetastasen

Der Median des krankheitsfreien Intervalls zwischen der 1. Metastasektomie und den Rezidivmetastasen lag bei 13 Monaten, der Mittelwert bei 14,1 Monaten (1-49).

3.6 Follow-up Daten

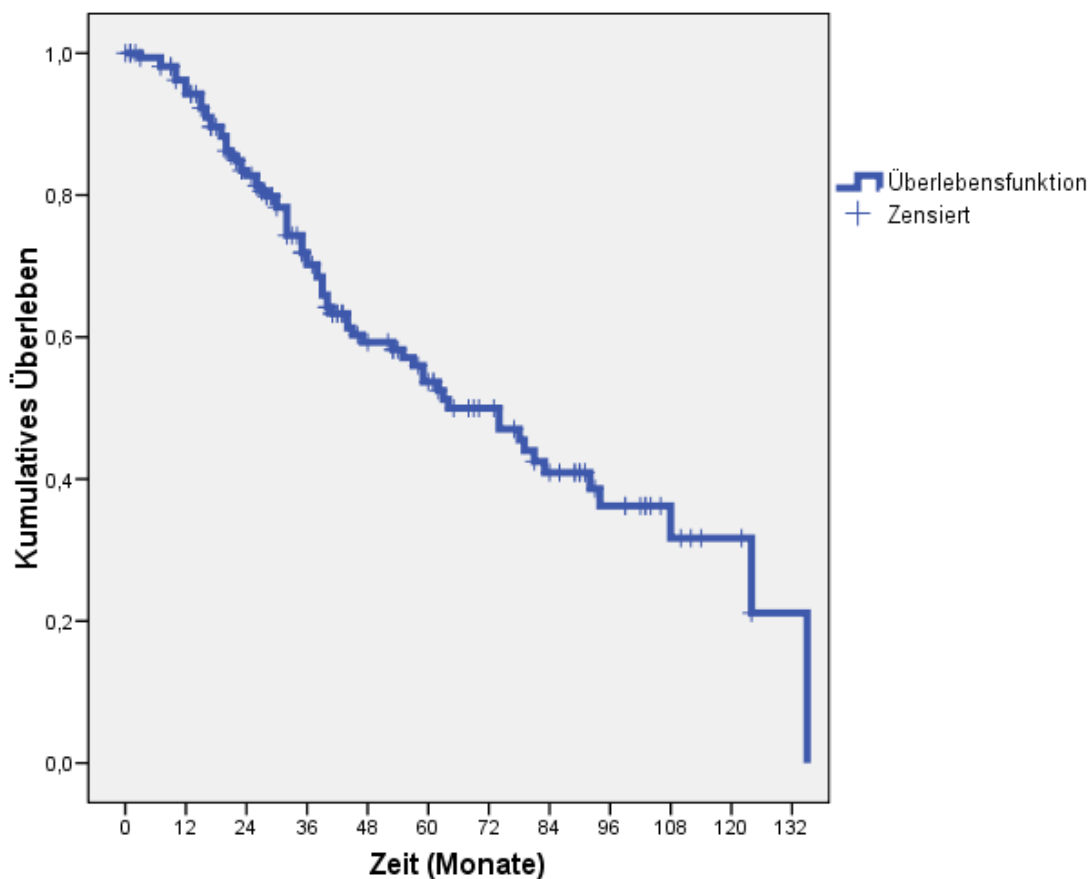
Zum Zeitpunkt des Follow-up waren insgesamt 73 der 165 Patienten verstorben (44,2%). Der mediane Beobachtungszeitraum des Patientenkollektivs lag bei 36 Monaten (0-135), der Mittelwert bei 45,2 Monaten. Von den 73 verstorbenen Patienten sind 58 an Komplikationen des Tumors verstorben (79,5%), 5 sind an sonstigen Todesursachen gestorben (7%), bei den restlichen 10 Patienten war die Todesursache unbekannt (13,5%). Die intraoperative Mortalität lag bei 0%.

3.7 Überlebensraten

3.7.1 Gesamtüberleben

Die Datenerhebung wurde im Oktober 2011 abgeschlossen, zu diesem Zeitpunkt waren 73 der 165 Patienten verstorben (44,2%). Die mediane Überlebensrate des gesamten Patientenkollektivs lag bei 64 Monaten (95% KI 47-81).

Abbildung 23: Gesamtüberleben

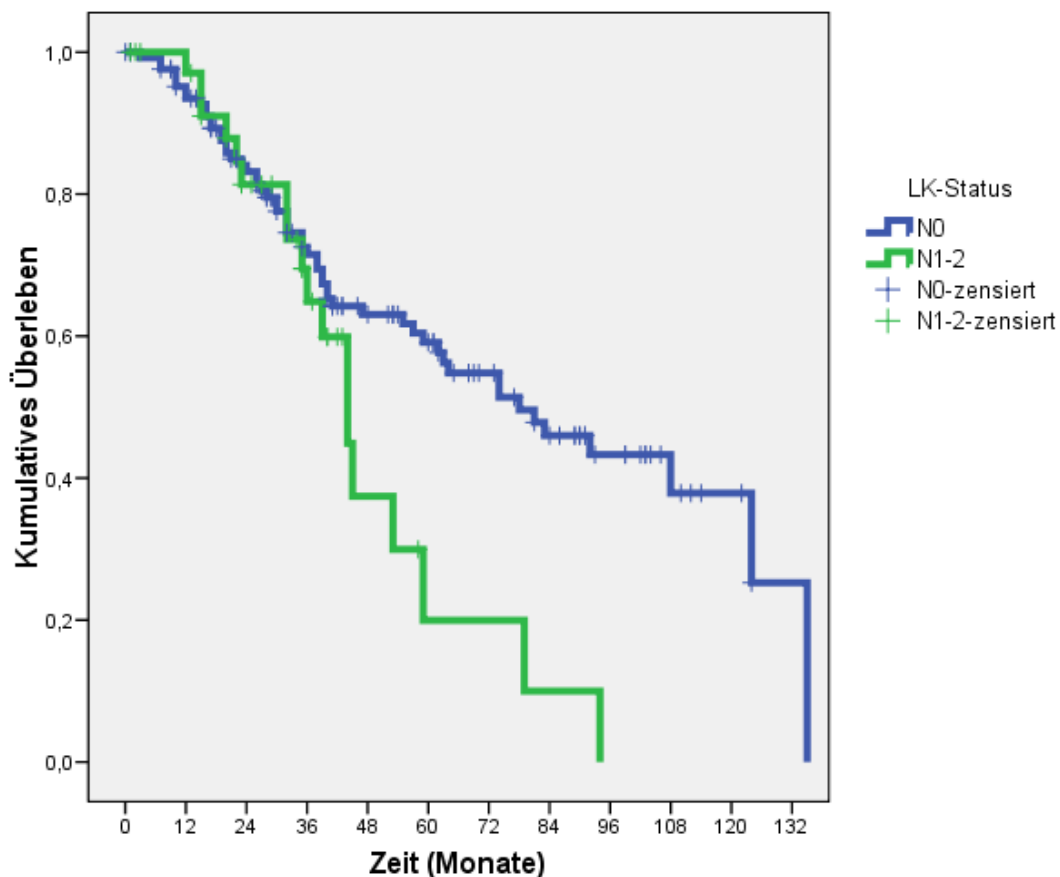


Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 96%, die 3-Jahresüberlebensrate lag bei 72%, die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 54% und die 10-Jahresüberlebensrate lag bei 31 %.

3.7.2 Überleben nach LK-Status

Von 128 Patienten ohne Lymphknotenmetastasen sind 55 Patienten verstorben (43%). Von den 27 Patienten mit Lymphknotenmetastasen sind 18 verstorben (48,6%). Für die Patienten ohne Lymphknotenmetastasen ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 78 Monaten (95% KI 59-124). Für die Patienten mit Lymphknotenmetastasen ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 44 Monaten (95% KI 36-59). Aus diesen Daten ergab sich im Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen ($p=0,03$).

Abbildung 24: Überleben nach LK-Status



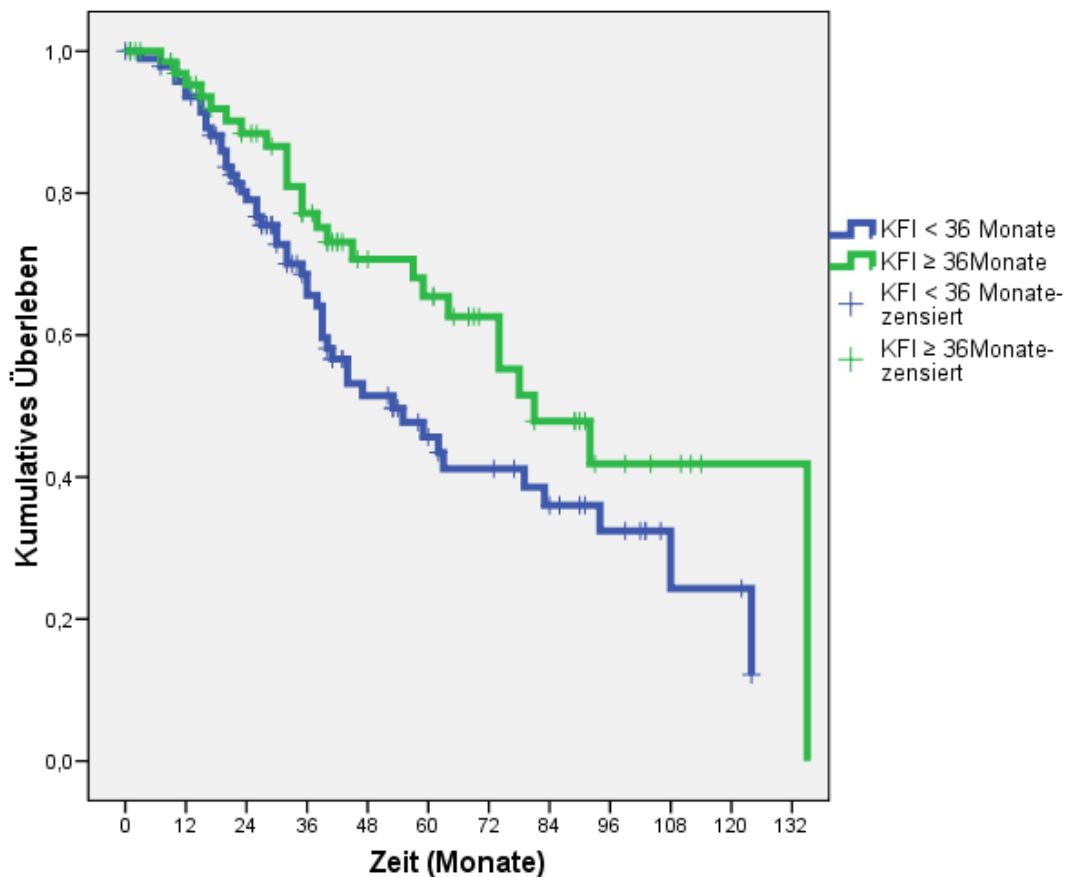
Die 1- Jahresüberlebensrate für Patienten ohne Lymphknotenmetastasen lag bei 95%, die 3- Jahresüberlebensrate bei 73%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 59% und die 10 Jahresüberlebensrate bei 37%. Die 1-Jahresüberlebensrate für Patienten mit Lymphknotenmetastasen lag bei 100%, die 3-Jahresüberlebensrate bei 70% und die 5-Jahresüberlebensrate bei 23%. Die 10-Jahresüberlebensrate wurde bei dieser Patientengruppe nicht erreicht, das längste Überleben lag bei 89 Monaten.

Des Weiteren wurden Patienten mit N1-Status mit Patienten eines N2-Status verglichen. Hierbei zeigte sich für Patienten mit N1-Status ein medianes Überleben von 44 Monaten (95% KI 35-53) und für Patienten mit N2- Status ein medianes Überleben von 45 Monaten (95% KI 42-48). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p= 0,4$).

3.7.3 Überleben nach krankheitsfreiem Intervall

Das Kollektiv wurde in Patienten mit einem krankheitsfreiem Intervall < 36 Monate und Patienten mit einem krankheitsfreiem Intervall ≥ 36 Monate unterteilt. Insgesamt gab es 96 Patienten mit einem krankheitsfreiem Intervall < 36 Monate (58,2%). Von diesen Patienten sind 48 verstorben (50%). 69 der 165 Patienten hatten ein krankheitsfreies Intervall ≥ 36 Monate (41%), von ihnen sind 25 verstorben (36%). Für die Patienten mit einem krankheitsfreiem Intervall < 36 Monate ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 53 Monaten (95% KI 39-83). Für die Patienten mit einem krankheitsfreiem Intervall ≥ 36 Monate ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 81 Monaten (95% KI 64-135). Unter Berücksichtigung dieser beiden Gruppen ergab sich im Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied für die Patientengruppe mit dem krankheitsfreiem Intervall ≥ 36 Monate ($p= 0,047$).

Abbildung 25: Überleben nach krankheitsfreiem Intervall



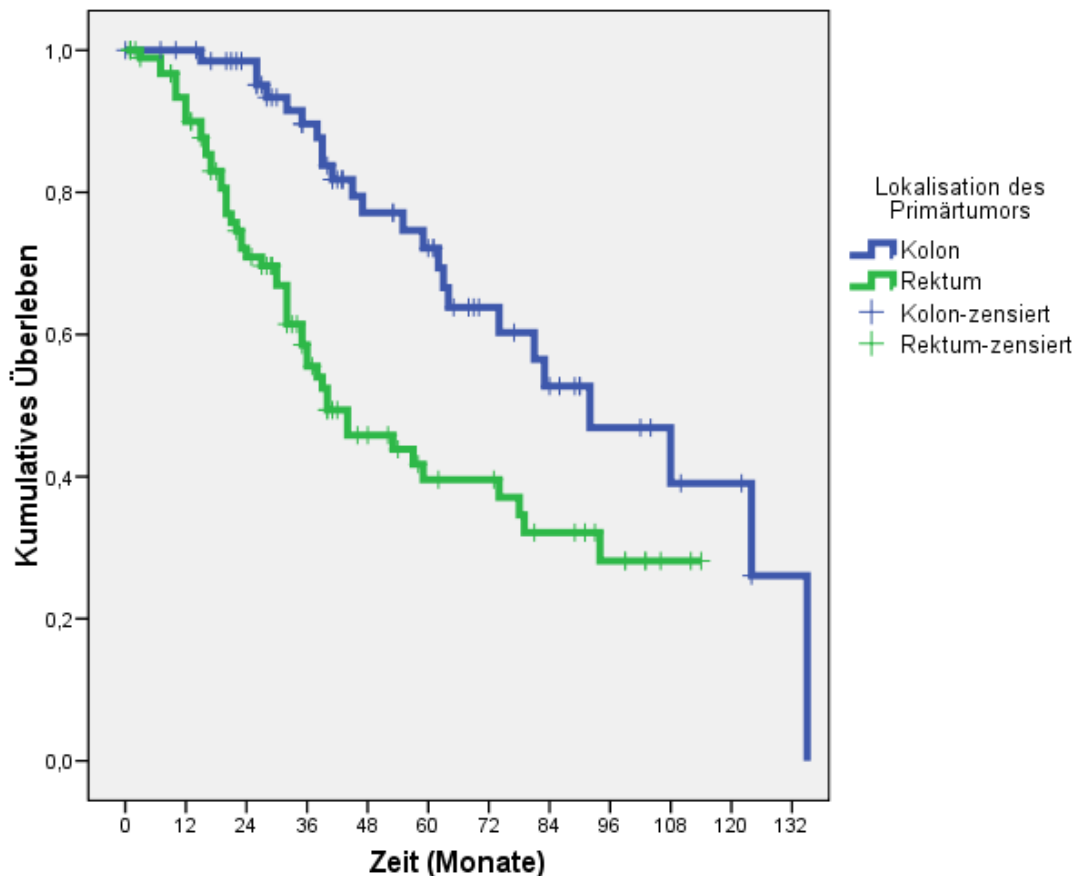
Die 1- Jahresüberlebensrate für Patienten mit einem KFI < 36 Monate lag bei 96%, die 3- Jahresüberlebensrate bei 68%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 46% und die 10 Jahresüberlebensrate bei 25%. Die 1 Jahresüberlebensrate für Patienten mit einem KFI \geq 36 Monate lag bei 97%, die 3-Jahresüberlebensrate bei 77%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 65% und die 10-Jahresüberlebensrate bei 42%.

3.7.4 Überleben nach Lokalisation des Primärtumors

Insgesamt hatten 69 Patienten ein Kolonkarzinom (41,8%). Von diesen 69 Patienten sind 24 verstorben (34,8%). Die übrigen 96 Patienten hatten ein Rektumkarzinom als Primärtumor (58,2). Von dieser Patientengruppe sind 49 verstorben (51%). Für die Patienten mit Kolonkarzinom ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 92 Monaten (95% KI 64-135). Die Patienten mit Rektumkarzinom hatten eine mediane Überlebenszeit von 40 Monaten (95% KI

35-74). Aus den Ergebnissen ergab sich ein signifikanter Unterschied im Überleben zu Gunsten der Patienten mit Kolonkarzinom ($p < 0,001$).

Abbildung 26: Überleben nach Primärtumorlokalisation



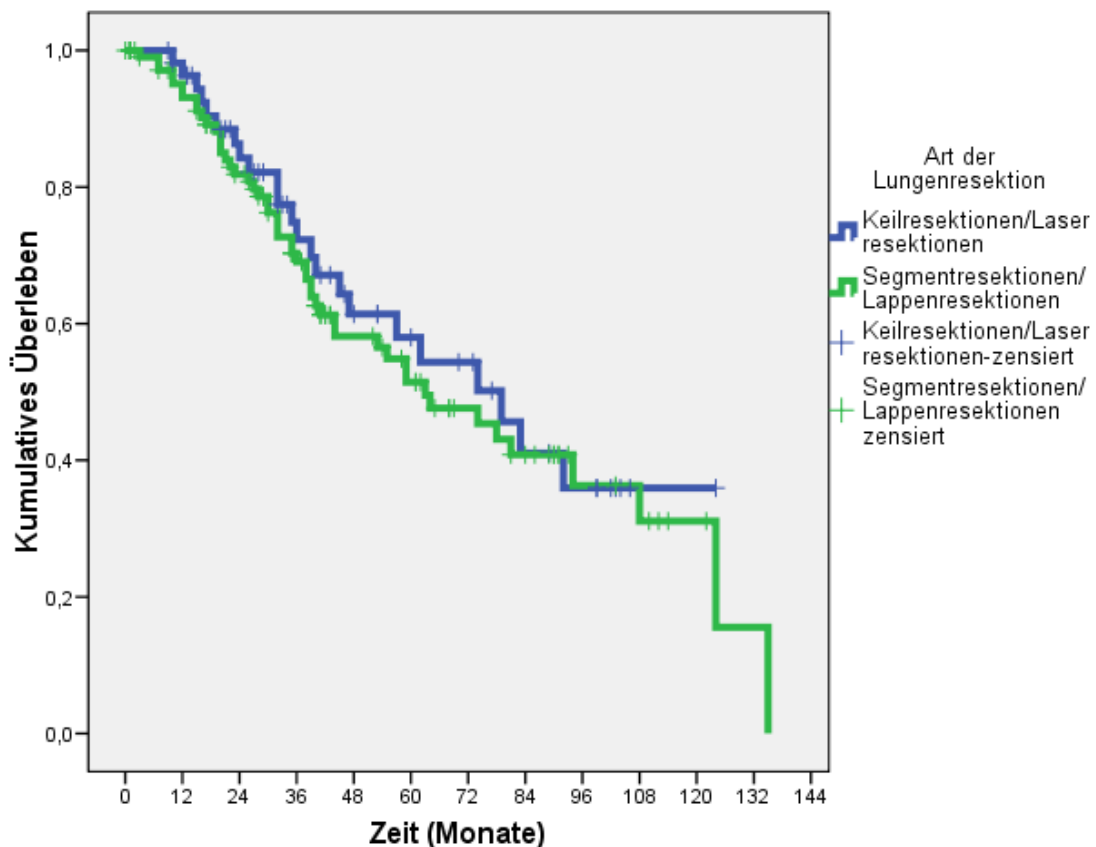
Die 1- Jahresüberlebensrate für Patienten mit einem Kolonkarzinom lag bei 100%, die 3- Jahresüberlebensrate bei 89%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 72% und die 10 Jahresüberlebensrate bei 39%. Die 1 Jahresüberlebensrate für Patienten mit einem Rektumkarzinom lag bei 94%, die 3-Jahresüberlebensrate bei 59%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 40% und die 10-Jahresüberlebensrate bei 29%.

3.7.5 Überleben nach Art der Lungenresektion

Von den 165 Patienten erhielten 56 eine Keil-, bzw. Laserresektion (33,9%). Von diesen 56 Patienten sind 23 verstorben (41,1%). Die Anzahl der Patienten die eine Segment- und/oder Lappenresektion erhalten hat lag bei 109 (66,1%). Von dieser Patientengruppe sind 50 verstorben (45,9%). Die mediane

Überlebenszeit der Patienten mit Keil-, bzw. Laserresektion lag bei 79 Monaten (95% KI 52-106). Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Segment- und/ oder Lappenresektion lag bei 63 Monaten (95% KI 42-84). Bei dieser Untersuchung ließ sich keine Signifikanz feststellen ($p=0,571$).

Abbildung 27: Überleben nach Art der Lungenresektion



Die 1- Jahresüberlebensrate für Patienten mit einer Keil-, bzw. Laserresektion lag bei 98%, die 3- Jahresüberlebensrate bei 75%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 58% und die 10 Jahresüberlebensrate bei 37%. Die 1 Jahresüberlebensrate für Patienten mit einer Segment- und/ oder Lappenresektion lag bei 95%, die 3-Jahresüberlebensrate bei 70%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 51% und die 10-Jahresüberlebensrate bei 30%.

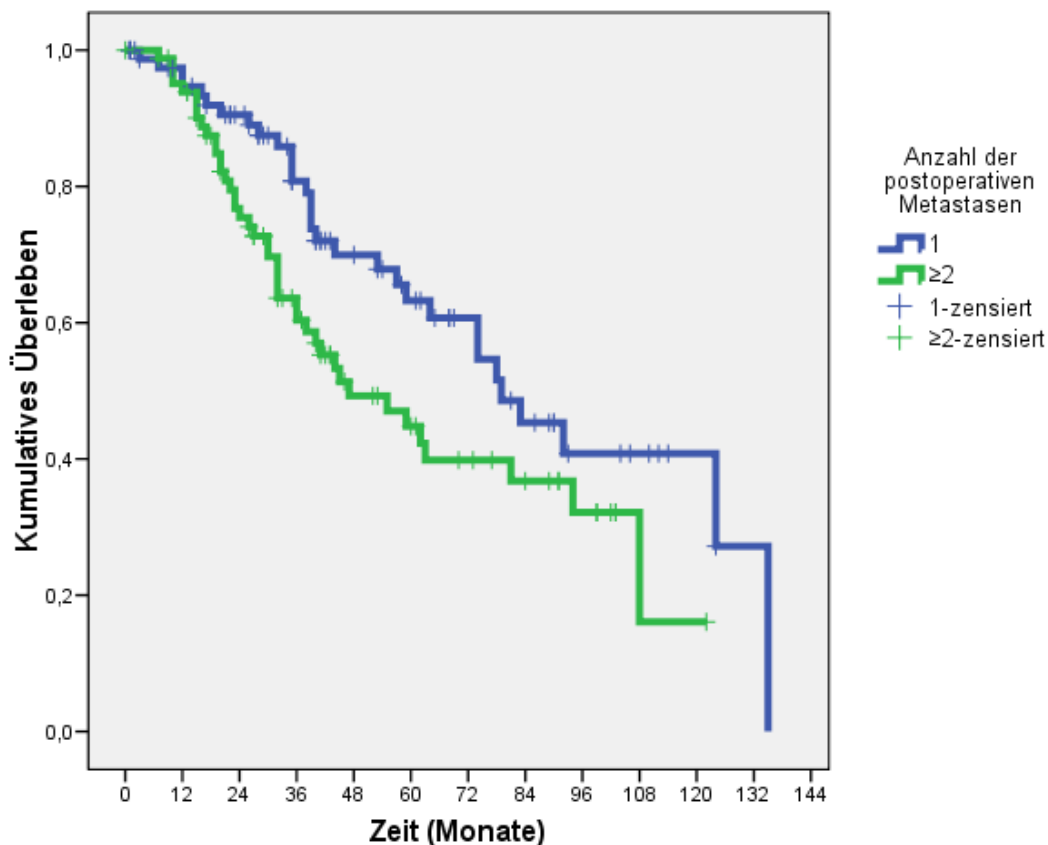
3.7.6 Überleben nach Anzahl der postoperativen Metastasen

Anzahl der Metastasen 1 vs. ≥ 2

Es fanden sich insgesamt 81 Patienten mit einer Lungenmetastase (49,1%). Von diesen 81 Patienten sind 31 verstorben (38,3%). Die restlichen 84

Patienten des Kollektivs hatten zwei oder mehr Metastasen (50,9%). Von diesen Patienten sind 42 verstorben (50%). Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit einer Lungenmetastase lag bei 79 Monaten (95% KI 64-135). Die Patienten mit zwei oder mehr Metastasen hatten eine mediane Überlebenszeit von 47 Monaten (95% KI 36-94). Hierbei hatten die Patienten mit einer Metastase ein signifikant besseres Überleben ($p = 0,03$).

Abbildung 28: Überleben nach Anzahl der Metastasen 1 vs. ≥ 2



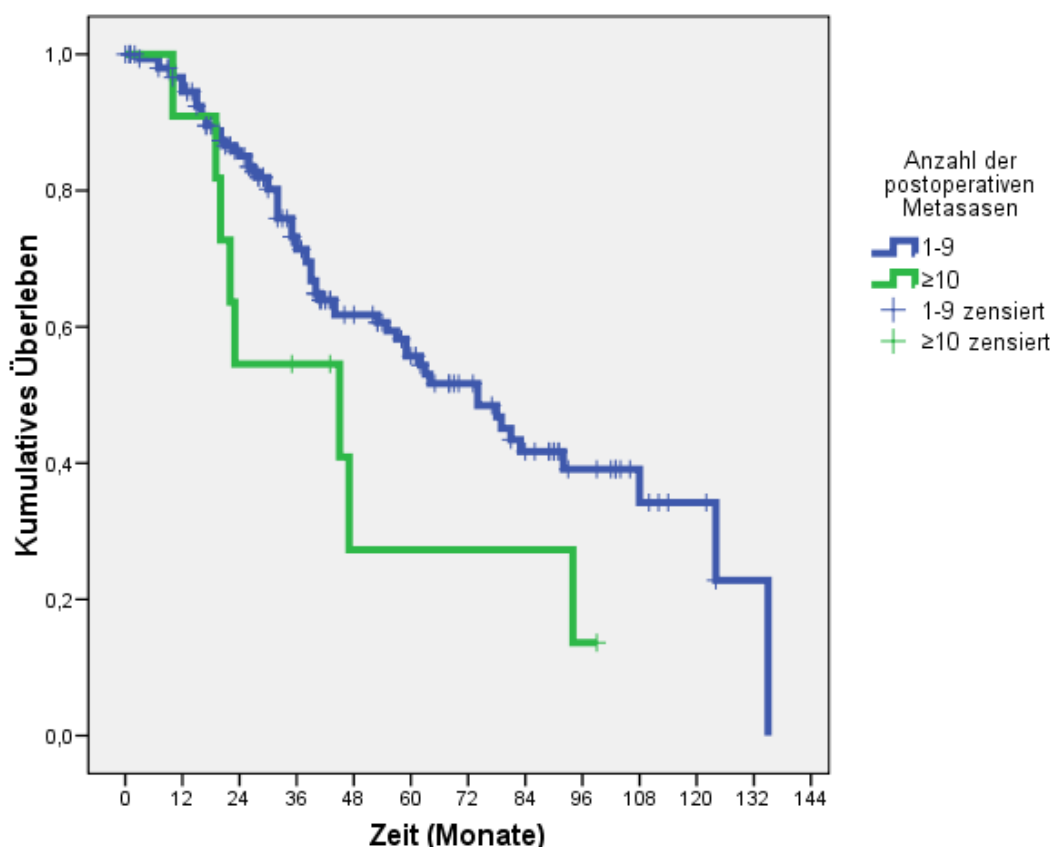
Die 1- Jahresüberlebensrate für Patienten mit einer Metastase lag bei 97%, die 3- Jahresüberlebensrate bei 81%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 63% und die 10 Jahresüberlebensrate bei 41%. Die 1 Jahresüberlebensrate für Patienten mit zwei oder mehr Metastasen lag bei 95%, die 3-Jahresüberlebensrate bei 64%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 45% und die 10-Jahresüberlebensrate bei 17%.

Anzahl der Metastasen 1-9 vs. ≥ 10

Um den Einfluss der Anzahl der Metastasen weiter zu differenzieren wurde das Gesamtkollektiv in Patienten mit 1-9 Metastasen und Patienten mit 10 oder mehr Metastasen unterteilt. Hierbei fanden sich 154 Patienten mit 1-9

Metastasen (93,3%), die Restlichen 11 Patienten hatten 10 oder mehr Metastasen (6,7%). Von den Patienten mit 1-9 Metastasen sind 65 verstorben (42,2%). Von den Patienten mit 10 oder mehr Metastasen sind 8 verstorben (72,7%). Für die Patientengruppe mit 1-9 Metastasen ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 74 Monaten (95% KI 56-92). Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit 10 oder mehr Metastasen lag bei 45 Monaten (95% KI 13-77). Bei dieser Unterteilung des Patientenkollektivs ergab sich kein signifikanter Unterschied, jedoch zeigte sich eine Tendenz mit besserem Überleben der Patienten mit 1-9 Metastasen ($p=0,079$).

Abbildung 29: Überleben nach Anzahl der Metastasen 1-9 vs. ≥ 10

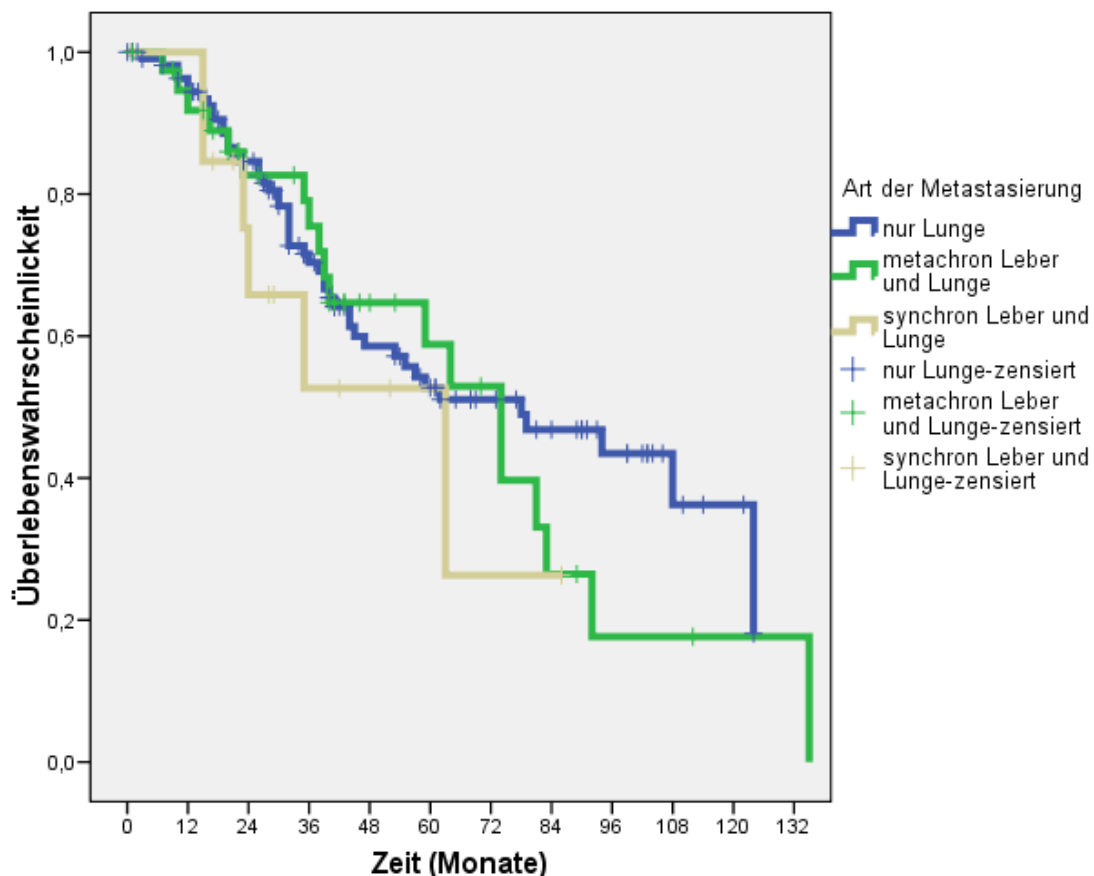


Die 1- Jahresüberlebensrate für Patienten mit 1-9 Metastasen lag bei 97%, die 3- Jahresüberlebensrate bei 73%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 55% und die 10 Jahresüberlebensrate bei 33%. Die 1 Jahresüberlebensrate für Patienten mit 10 oder mehr Metastasen lag bei 91%, die 3-Jahresüberlebensrate bei 55%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 30% und die 10-Jahresüberlebensrate bei 0%.

3.7.7 Überleben nach Leber- und Lungenmetastasen

Die Patientengruppe mit nur Lungenmetastasen enthielt 113 Patienten (68,5%). Von diesen Patienten sind 48 verstorben (42,5%). In der Gruppe mit synchron auftretenden Metastasen waren 13 Patienten (7,9%). Von diesen Patienten sind 6 verstorben (46,2%). Bei 39 Patienten sind die Metastasen metachron aufgetreten (23,6%). In dieser Gruppe sind 19 Patienten verstorben (48,7%). Es ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 78 Monaten für die Patienten mit nur Lungenmetastasen (95%KI 42-114). Für die Gruppe mit synchron aufgetretenen Metastasen ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 63 Monaten (95% KI 24-102). Die Patientengruppe mit metachronen Metastasen hatte eine mediane Überlebenszeit von 74 Monaten (95% KI 57-91). Bei dieser Untersuchung ergab sich im Log-Rank-Test keine Signifikanz ($p = 0,527$).

Abbildung 30: Überleben nach Leber- und Lungenmetastasen



Die 1- Jahresüberlebensrate für Patienten mit ausschließlich Lungenmetastasen lag bei 96%, die 3- Jahresüberlebensrate bei 72%, die 5- Jahresüberlebensrate bei 53% und die 10 Jahresüberlebensrate bei 35%. Die

1- Jahresüberlebensrate für Patienten mit synchronen Leber- und Lungenmetastasen lag bei 100%, die 3-Jahresüberlebensrate bei 54%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 54% und die 10-Jahresüberlebensrate bei 0%. Die 1 Jahresüberlebensrate für Patienten mit metachronen Leber- und Lungenmetastasen lag bei 95%, die 3-Jahresüberlebensrate bei 79%, die 5-Jahresüberlebensrate bei 58% und die 10-Jahresüberlebensrate bei 18%.

3.7.8 M-Status des Primärtumors

Von 148 Patienten hatten insgesamt 109 Patienten (73,6%) keine Fernmetastasen (M0) bei Diagnosestellung des Primärtumors. Im Gegensatz dazu hatten 39 Patienten bereits Fernmetastasen (M1) (26,4%). Für die Patienten mit M0- Status ergab sich ein medianes Überleben von 74 Monaten (95% KI 55-108). Die Patienten mit M1-Status hatten ein medianes Überleben von 59 Monaten (95% KI 35-83). Bei dieser Untersuchung zeigte sich kein signifikantes Ergebnis, dennoch wurde eine Tendenz zu Gunsten der Patienten mit M0-Status ermittelt ($p=0,1$).

Die 5- Jahresüberlebensrate für Patienten mit M0-Status lag bei 56%. Die für Patienten mit M1-Status lag bei 46%.

3.7.9 Ansprechen auf präoperative Chemotherapie

Von den 58 Patienten die vor der Metastasektomie eine Chemotherapie erhalten haben, fand bei 50 Patienten eine Regression oder ein stable disease statt (86,2%). Bei den restlichen 8 Patienten fand trotz Chemotherapie ein Progress statt (13,8%). Die Patienten mit einer Regression oder einem stable disease hatten ein medianes Überleben von 63 Monaten (95% KI 32-94). Bei den Patienten mit Progression fand sich ein medianes Überleben von 15 Monaten (95% KI 7-53). Im Log-Rank-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Patienten mit einer Regression oder einem stable disease nach präoperativer Chemotherapie ($p<0,001$).

Die 5- Jahresüberlebensrate für die Patienten mit einer Regression oder mit stable disease lag bei 52%. Bei den Patienten mit Progress nach Chemotherapie lag die 5- Jahresüberlebensrate bei 0%.

Tabelle 5: Ergebnisse der Überlebensraten

	5 JÜR (%)	Median	95% KI	Log-Rank-Test (p-Wert)
Gesamtüberleben	54	64	47-81	
LK-Status				
N0	59	78	59-124	0,034
N1-2	23	44	36-59	
KFI				
≥36	65	81	64-135	0,047
<36	46	53	36-94	
Primärtumorlokalisation				
Kolon	74	92	64-135	<0,001
Rektum	40	40	35-74	
Resektionsart				
Keil-/ Laser	58	79	52-106	0,571
Segment-/ Lappen	51	63	42-84	
Metastasenanzahl I				
1	63	79	64-135	0,030
≥2	45	47	36-94	
Metastasenanzahl II				
1-9	55	74	56-92	0,079
≥10 Metastasen	30	45	13-77	
Metastastasierungsart				
Lungenmetastasen	53	78	42-114	0,527
Synchrone Metastasen Leber und Lunge	54	63	24-102	
Metachrone Metastasen Leber und Lunge	58	74	57-91	
M-Status Primärtumor				
M0	56	74	55-108	0,1
M1	46	59	35-83	
Ansprechen auf Chemotherapie				
Regression/ stable disease	52	63	32-94	<0,001
Progress	0	15	7-53	

3.8 Cox-Regression multivariate Analyse von Einflussfaktoren

Zur Analyse von Einflussfaktoren auf das Überleben, wurde neben den oben dargestellten Verfahren auch eine multivariate Analyse durchgeführt. In die Analyse wurden Faktoren die einen p-Wert von $p < 0,10$ in der univariaten Analyse gezeigt haben eingeschlossen. Dazu gehörte das krankheitsfreie

Intervall, die Lokalisation des Primärtumors, der Lymphknotenstatus, die Anzahl der postoperativen Metastasen, der M-Status des Primärtumors und das Ansprechen auf eine präoperative Chemotherapie. Hierbei zeigten die Lokalisation des Primärtumors ($p=0,001$; Hazard Ratio (HR)= 2,93), der M-Status des Primärtumors ($p=0,01$; HR= 2,33), die Anzahl der Metastasen ($p=0,005$; HR= 1,09) und ein Progress nach präoperativer Chemotherapie ($p<0,001$; HR= 6,95) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Für die Variablen krankheitsfreies Intervall ($p=0,8$) und den Lymphknotenstatus (N1 $p=0,8$; N2 $p=0,3$) konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens in der multivariaten Analyse ermittelt werden.

Zudem zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass jede weitere Metastase das Risiko zu sterben um jeweils 9% erhöht (OR 1,09; 95%KI 1,03- 1,14; $p=0,005$).

Tabelle 6: Ergebnisse der multivariaten Analyse

	p-Wert	Hazard Ratio	95% KI
Lokalisation Primärtumor			
Kolon	-	1	-
Rektum	0,001	2,93	1,55- 5,55
KFI			
Kontinuierlich (pro Monat)	0,8	1,07	0,59- 2,51
Metastasenanzahl			
Kontinuierlich (pro Metastase)	0,005	1,09	1,03- 1,14
LK- Status			
N0	-	1	-
N1	0,8	1,13	0,51- 2,51
N2	0,3	0,64	0,26- 1,57
M-Status des Primärtumors			
M0	-	1	-
M1	0,01	2,33	1,22- 4,47
Ansprechen auf Chemotherapie			
Kein Ansprechen	-	1	-
Regression	0,7	0,87	0,44- 1,72
Stable disease	0,8	0,89	0,36- 2,21
Progress	<0,001	6,95	2,57-18,78

3.9 Zusammenhang zwischen Lymphknotenstatus und weiteren Parametern

Da der Lymphknotenstatus einen Einfluss auf das gesamte Überleben der Patienten in der univariaten Analyse hat, wurden Parameter gesucht, die den

Lymphknotenstatus beeinflussen. Um diese Parameter zu finden wurden Kreuztabellen erstellt und mittels Chi-Quadrat-Test berechnet. Zudem wurde für Werte mit einem P-Wert $\leq 0,1$ eine multivariate Analyse durchgeführt.

3.9.1 Lokalisation des Primärtumors

Insgesamt hatten 8 Patienten der 69 Kolonkarzinom Patienten Lymphknotenmetastasen (11,6%). Von den 96 Patienten mit Rektumkarzinom hatten 29 Patienten Lymphknotenmetastasen (30,2%). Im exakten Fisher-Test (2-seitig) zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von thorakalen Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Rektumkarzinom (OR 3,3, 95%KI 1,4-7,7, $p=0.005$). In der multivariaten Analyse zeigte sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis (OR 3,2, 95%KI 1,32- 7,6, $p= 0,01$).

3.9.2 Art der Lungenresektion

Hierbei hatten von den 56 Patienten die eine Keil-, bzw. Laserresektion erhalten haben, hatten 7 Patienten Lymphknotenmetastasen (12,5%). Aus der Gruppe der Patienten die eine Segment- und/oder Lappenresektion aufgrund der Größe und der Lage des Tumors erhalten haben, hatten 30 von 109 Patienten Lymphknotenmetastasen (27,5%). Durch die Berechnung des exakten Fisher-Tests (2-seitig) ergab sich ein deutlicher Unterschied ($p=0,031$). Des Weiteren wurde die Gruppe Segment-und Lappenresektion unterteilt und mit der Gruppe Keilresektion verglichen. In der Gruppe Keilresektion blieben weiterhin 7 von 56 Patienten mit Lymphknotenmetastasen (12,5%). In der Gruppe Segmentresektion waren nun 65 Patienten, wovon 15 Lymphknotenmetastasen hatten (23,1%). Unter den 44 Patienten die eine Lappenresektion erhielten waren 15 mit Lymphknotenmetastasen (34,1%). Mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein Unterschied bei der Entstehung von Lymphknotenmetastasen (OR 2,6, 95%KI 1,08- 6,5, $p= 0,03$). Auch hier zeigte sich in der multivariaten Analyse ein signifikantes Ergebnis (OR 3,1, 95% KI 1,2- 7,9, $p= 0,02$).

3.9.3 Anzahl der Lungenmetastasen

Unter den 81 Patienten mit einer Lungenmetastase zeigten sich 16 mit Lymphknotenmetastasen (19,8%). Bei den 84 Patienten mit zwei oder mehr Lungenmetastasen hatten 21 Patienten Lymphknotenmetastasen (25%). Unter Ermittlung des exakten Fisher-Test (2-seitig) zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,459$).

Um den Zusammenhang weiter zu untersuchen wurden die Patienten in Patienten mit 1-9 Metastasen und Patienten mit 10 oder mehr Metastasen unterteilt. Von den insgesamt 154 Patienten mit 1-9 Metastasen hatten 32 Patienten Lymphknotenmetastasen (20,8%). Bei den restlichen 11 Patienten, die 10 oder mehr Metastasen hatten, waren 5 mit befallenen thorakalen Lymphknoten (45,5%). Durch Zuhilfenahme des exakten Fisher-Tests (2-seitig) konnte keine Signifikanz, jedoch ein Trend ermittelt werden ($p=0,071$). Dieser Trend zeigte sich auch in der multivariaten Analyse (OR 3,1, 95% KI 0,93-15,3, $p=0,06$).

In weiteren Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Lungenmetastasen und einem damit steigendem Risiko für die Entstehung von thorakalen Lymphknotenmetastasen ermittelt werden. Hierbei zeigte sich für eine Metastasenanzahl von 1- 10 Metastasen, dass pro Metastase, dass Risiko für Lymphknotenmetastasen um 16% zu nimmt (OR 1.16, 95% KI 0,98-1,38, $p=0,08$). Ab einer Anzahl von mehr als 10 Lungenmetastasen steigerte sich das Risiko nicht mehr (OR 3,2, 95% KI 0,92- 11,1, $p=0,07$, Vergleich <10 Metastasen und ≥ 10 Metastasen).

Weiterhin zeigte sich, dass von 17 Patienten die weniger als 4 Lungenmetastasen eines Kolonkarzinoms hatten und die mittels Keilresektion operiert werden konnten, keiner dieser 17 Patienten thorakale Lymphknotenmetastasen hatten, im Vergleich zu den übrigen Patienten dieser Kohorte mit einer Prävalenz von 25% ($p=0,02$).

3.9.4 Das Alter

Unter Berechnung des Pearson Chi-Quadrat-Test konnte kein Einfluss des Alters ermittelt werden ($p=0,675$). Auch die Unterteilung in Patienten über 75 Jahre und unter 75 Jahre hatte im exakten Fisher-Test keinen statistischen Einfluss ($p=0,26$). Von den 144 Patienten <75 Jahre hatten 30 Patienten befallene Lymphknoten (20,8%) und von den 21 Patienten ≥ 75 Jahre hatten 7 Patienten befallene Lymphknoten (33,3%).

3.9.5 Das Geschlecht

Ebenfalls konnte der Einfluss des Geschlechts auf Lymphknotenmetastasen mittels exaktem Fisher-Test (2-seitig) ausgeschlossen werden ($p=0,703$). Von den 101 Männern hatten 24 Männer Lymphknotenmetastasen (23,8%). Unter den 64 Frauen hatten 13 Frauen Lymphknotenmetastasen (20,3%).

3.9.6 Die Histologie des Primärtumors

Ein Zusammenhang zwischen der Histologie des Primärtumors und thorakaler Lymphknotenmetastasen wurde untersucht. Hierbei zeigten sich bei 106 Patienten mit Adenokarzinom 26 Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Thorax (25%). Von 11 Patienten mit muzinösem Adenokarzinom, traten bei 3 thorakale Lymphknotenmetastasen auf (27,3%) und bei 1 Patient mit Siegelringkarzinom kam keine Lymphknotenmetastase vor (0%). Hier wurde ebenfalls ein Pearson Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Es zeigte sich kein Unterschied für die Entstehung von Lymphknotenmetastasen hinsichtlich unterschiedlicher Histologien ($p=0,873$).

3.9.7 Das Grading des Primärtumors

Es zeigten sich 4 Patienten mit einem G1- Grading, 87 Patienten mit einem G2- Grading und 21 Patienten mit einem G3- Grading. Hiervon hatten 2 Patienten mit G1-Grading Lymphknotenmetastasen (50%), 17 Patienten mit G2-Grading (19,5%) und 4 Patienten mit G3-Grading thorakale

Lymphknotenmetastasen(19,0%). Es zeigte sich kein Unterschied bei der Verteilung in den unterschiedlichen Gruppen ($p=0,331$).

3.9.8 Das TNM-Stadium des Primärtumors

Des Weiteren wurde evaluiert, ob das TNM- Stadium des Primärtumors einen Einfluss auf die Entstehung von thorakalen Lymphknotenmetastasen hat. Von den 165 Patienten konnte bei 148 Patienten das TNM- Stadium ermittelt werden. Davon befanden sich 17 Patienten im Stadium I, 27 Patienten im Stadium II, 65 Patienten im Stadium III und 39 Patienten im Stadium IV Tumor. Bei den Patienten im Stadium I hatten 8 Patienten thorakale Lymphknotenmetastasen (47,1%). Von den Patienten im Stadium II hatten 5 Patienten thorakale Lymphknotenmetastasen (18,5%). Unter den Patienten aus Stadium III waren 14 (21,5%) und bei den Patienten aus Stadium IV 7(17,9%) mit thorakalen Lymphknotenmetastasen. Mittels Pearson Chi-Quadrat-Test, konnte kein Einfluss des TNM- Stadiums auf die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen herausgefunden werden ($p= 0,089$).

3.9.9 KFI zwischen der Resektion des Primärtumors und Metastase

Hierbei wurde der Einfluss des krankheitsfreien Intervalls auf die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen ermittelt. Dazu wurden die Patienten in eine Gruppe mit Patienten eines krankheitsfreien Intervalls <36 Monate und eine Gruppe mit Patienten mit einem KFI ≥ 36 Monate unterteilt. In der Gruppe mit KFI <36 Monate waren 96 Patienten, 19 von Ihnen hatten Lymphknotenmetastasen (19,8%). In der Gruppe mit Patienten eines KFI ≥ 36 Monate waren 69 Patienten unter Ihnen waren 18 mit Lymphknotenmetastasen (26,1%). Mit Hilfe des exakten Fisher-Tests (2-seitig) konnte ein statistischer Einfluss nicht ermittelt werden ($p= 0,351$).

3.9.10 Chemotherapie bei der Behandlung des Primärtumors

Um den Einfluss der Chemotherapie auf mögliche Lymphknotenmetastasen zu untersuchen, wurden eine Kreuztabelle und ein exakter Fisher-Test durchgeführt. Eine Chemotherapie bei der Behandlung des Primärtumors erhielten 125 Patienten, unter Ihnen haben 31 Lymphknotenmetastasen entwickelt (24,8%). 31 Patienten erhielten keine Chemotherapie, 4 von Ihnen entwickelten Lymphknotenmetastasen (12,9%). In der Berechnung des exakten Fisher-Test (2-seitig) ergab sich kein Einfluss ($p = 0,228$).

3.9.11 Chemotherapie vor der Lungenmetastasektomie

Insgesamt erhielten 65 Patienten eine präoperative Chemotherapie, von diesen Patienten hatten 18 Lymphknotenmetastasen (27,7%). Keine präoperative Chemotherapie hatten 98 Patienten, aus dieser Gruppe hatten 19 Lymphknotenmetastasen (19,4%). Bei der Untersuchung durch exakten Fisher-Test (2-seitig) konnte kein Einfluss eruiert werden ($p = 0,253$).

3.9.12 Art der Metastasierung

Unter anderem wurde auch die Art der Metastasierung auf ihren Einfluss untersucht. Hierbei wurde ermittelt, ob die alleinige Entstehung von Lungenmetastasen im Vergleich zu synchronen Leber- und Lungenmetastasen und zu metachronen Leber- und Lungenmetastasen prognostisch auf die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen einwirkt. Von den 113 Patienten die ausschließlich Lungenmetastasen hatten, entwickelten 29 Lymphknotenmetastasen (25,7%). Unter den 39 Patienten mit metachronen Leber- und Lungenmetastasen waren 7 befallen (17,9%). Bei den 13 Patienten mit synchronen Leber- und Lungenmetastasen war 1 Patient mit Lymphknotenmetastasen (7,7%). Bei dieser Berechnung wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test benutzt. Es konnte kein Einfluss hinsichtlich der Metastasierungsart festgestellt werden ($p = 0,253$).

3.9.13 Verteilung der Lungenmetastasen

Insgesamt 58 Patienten hatten einen rechtsseitigen Lungenbefall, 12 dieser Patienten hatten Lymphknotenmetastasen (20,7%). 50 Patienten hatten einen linksseitigen Lungenbefall, unter diesen hatten 10 Patienten befallene Lymphknoten (20%). Einen beidseitigen Lungenbefall ließ sich bei 57 Patienten finden, 15 dieser Patienten hatten Lymphknotenmetastasen (26,3%). Bei der Berechnung des Pearson Chi-Quadrat-Tests ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,682$). Auch bei der Unterteilung der Gruppen in einseitiger oder beidseitiger Lungenbefall konnte im exakten Fisher-Test (2-seitig) kein Einfluss ermittelt werden ($p = 0,703$).

Tabelle 7: Zusammenhang LK-Status und andere Parameter

	Anzahl Patienten mit positivem LK-Status	Prozentteil Patienten mit positivem LK-Status	P- Wert univariate Analyse	P- Wert multivariate Analyse
Primärtumorlokalisation				
Kolon	8	11,6	0,005	0,01
Rektum	29	30,2		
Lungenresektionsart I				
Keil-/ Laserresektion	7	12,5	0,03	0,02
Segment-/ Lappenresektion	30	27,5		
Lungenresektionsart II				
Keil-/ Laser	7	12,5	0,036	
Segment	15	23		
Lappen	15	34		
Metastasenanzahl I				
1	16	19,8	0,459	
≥2	21	25		
Metastasenanzahl II				
1-9	32	20,8	0,071	0,06
≥10	5	45,5		
Alter				
<75 Jahre	30	20,8	0,260	
≥75 Jahre	7	33,3		
Geschlecht				
Männer	24	23,8	0,703	
Frauen	13	20,3		
Histologie				
Adenokarzinom	26	25	0,873	
Muzinöses Adenokarzinom	3	21		
Siegelringkarzinom	0	0		
Grading				
1	2	50	0,331	
2	17	20		
3	4	19		
TNM-Stadium				
I	8	47	0,089	
II	5	19		
III	14	22		
IV	7	18		
KFI				
<36 Monate	19	19,8	0,351	
≥36 Monate	18	26,1		
Chemotherapie Primärtumor				
Ja	31	31,8	0,228	
Nein	4	12,9		
Präoperative Chemotherapie				
Ja	18	27,7	0,253	
Nein	19	19,4		
Metastasierungsart				
Lungenmetastasen	29	25,7	0,253	
Metachrone Metastasen Leber und Lunge	7	17,9		
Synchrone Metastasen Leber und Lunge	1	7,7		
Metastasenlokalisation				
Rechts	12	20,7	0,682	
Links	10	20		
Beidseits	15	26,3		

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz von thorakalen Lymphknotenmetastasen und das Langzeitüberleben, als auch prognostische Faktoren, bei Patienten die eine systematische Lymphknotendissektion und eine pulmonale Metastasektomie bei kolorektalem Karzinom erhielten zu untersuchen.

Insgesamt wurden 165 Patienten ($62,6 \pm 12,2$ Jahre) die eine Lungenmetastasenresektion mit systematischer Lymphknotendissektion erhielten in die Studie aufgenommen.

Die Prävalenz der Lymphknotenmetastasen lag bei 22,4%. Lymphknotenmetastasen wurden häufiger bei einer Primärtumorlokalisation im Rektum, bei Segment-/ Lappenresektionen und bei einem Vorhandensein von mehr als 10 Lungenmetastasen gefunden.

Das Mediane Überleben für alle Patienten lag bei 64 Monaten. Lymphknotenmetastasen waren mit einem geringeren, aber vielversprechendem Langzeitüberleben assoziiert (44 vs. 78 Monate, $p = 0,03$).

Weitere prognostische Faktoren für ein längeres Überleben in der univariaten Analyse waren das KFI ≥ 36 Monate, die Primärtumorlokalisation im Kolon und das Vorhandensein von weniger als 2 Lungenmetastasen.

Die Primärtumorlokalisation im Rektum, der M-Status des Primärtumors, die Anzahl vorhandener thorakaler Lymphknotenmetastasen und eine Progression der Erkrankung bei präoperativer Chemotherapie vor Metastasektomie waren unabhängige signifikante Prognosefaktoren.

4.1 Verteilung der Patienten und des Primärtumors

Bei der epidemiologischen Verteilung des kolorektalen Karzinoms, sind mehr Männer als Frauen von einem Karzinom betroffen. Dies zeigte sich ebenfalls bei der Verteilung des Geschlechts in der durchgeführten Studie (männlich = 61%). Auch das mediane Alter des Patientenkollektivs (64 Jahre) ist mit den Daten des Robert Koch-Instituts zu vergleichen (71 Jahre) (Robert Koch-Institut 2012).

Die Lokalisation des Primärtumors weicht etwas von der üblichen Lage des Primärtumors ab. Unter den 165 Patienten waren vermehrt rektale (60%) und sigmoidale (25%) Primärtumoren zu finden. Eine Erklärung für das vermehrte Auftreten von Lungenmetastasen aus diesen Bereichen des Darms ist die anatomische Blutversorgung der beiden Abschnitte. Das Blut des sigmoidalen und des rektalen Abschnitt des Darms fließt entweder ganz oder teilweise über die Vena Cava inferior direkt in die Lunge und nicht oder nur zum Teil über die Pfortader in die Leber. Dadurch wirkt nicht die Leber als Primärfilterorgan, sondern die Lunge (Kirsch et al. 2007). Die Häufigkeitsverteilung der Histologie der kolorektalen Karzinome stimmt mit der in der Literatur vorkommenden histologischen Verteilung überein. Das ca. 70% der Karzinome mit einer höheren TNM-Klassifikation (T3 und T4) assoziiert sind, lässt sich auf das höhere Risiko und das schon Vorhandensein von Metastasen bei fortschreitendem Tumorstadium zurückführen.

4.2 Überlebensraten

4.2.1 Gesamtüberleben

Mit einer medianen Überlebensrate von 64 Monaten und einer 5-Jahresüberlebensrate von 54% liegt die Studie mit denen in der Literatur beschriebenen 5-Jahresüberlebensraten von 40- 68% überein (Olmez et al. 2012, Pfannschmidt et al. 2010, Saito et al. 2002). Ebenfalls vergleichbar mit anderen Literaturergebnissen lag die 10- Jahresüberlebensrate mit 31% (Goya et al. 1989, Saito et al. 2002). Aus diesen Daten lässt sich schließen, dass es durchaus sinnvoll ist eine pulmonale Metastasenresektion von kolorektalen Metastasen bei ausgewählten Patienten durchzuführen.

4.2.2 Überleben nach LK-Status

Die in der Literatur kontrovers diskutierte systematische Lymphknotendissektion wurde bei allen Patienten der Studie durchgeführt. Aktuell führen nur 13% der Thoraxchirurgen in Europa eine komplette systematische Lymphknotendissektion durch. Weiter sehen insgesamt 81% der befragten

Thoraxchirurgen eine relative oder absolute Kontraindikation in einem positiven mediastinalen Lymphknotenstatus (Internullo et al. 2008).

Unter den 165 Patienten hatten 10,9% einen N1- Status und 11,5% einen N2-Status, insgesamt hatten 22,4% der Patienten befallene Lymphknoten. Vergleicht man die Verteilung mit der Literatur, lassen sich dort ähnliche Werte finden (15,7%- 31,3%) (Pfannschmidt et al. 2003, Pfannschmidt et al. 2006, Schirren et al. 1998, Szöke et al. 2010, Welter et al. 2007).

Es ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 44 Monaten und eine 5-Jahresüberlebensrate von 23%, die 10-Jahresüberlebensrate wurde nicht erreicht. In vergleichbaren Studien fand sich ein medianes Überleben zwischen 20 und 35 Monaten und eine mittlere 5-Jahresüberlebensrate von 19% (Pfannschmidt et al. 2003, Pfannschmidt et al. 2006, Szöke et al. 2010, Welter et al. 2007). Die Anzahl der resezierten Lymphknoten wurde bei diesem Patientengut nicht gezählt. Da die Lymphknotendisektion in unserer Klinik bei jeder onkologischen Resektion nach demselben Vorgehen erfolgt, kann von einer Lymphknotenzahl von 40 ± 12 Lymphknoten ausgegangen werden (Schirren et al. 2011). Bereits 1998 konnte von Schirren et al. über die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen bei Lungenmetastasenchirurgie hingewiesen werden (Schirren et al. 1998).

Der Befall von Lymphknoten als prognostischer Marker und die Lymphknotendisektion sind in der Literatur unterschiedlich diskutiert. In den meisten Studien lässt sich der Befall von thorakalen Lymphknoten als negatives prognostisches Kriterium auf das Überleben wiederfinden (Inoue et al. 2004, Pfannschmidt et al. 2006, Pfannschmidt et al. 2010, Szöke et al. 2010, Welter et al. 2007). Dem entgegen stehen Studien von Rolle et al. und Goya et al., die beide keinen Unterschied auf das Überleben feststellten (Rolle et al. 2006, Goya et al. 1989).

Wie im Ergebnisteil dargestellt, zeigt sich in dieser Studie ein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit thorakalen Lymphknotenmetastasen und Patienten ohne thorakalen Lymphknotenmetastasen ($p=0,03$). In der multivariaten Analyse fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des LK-Status (N1 $p=0,8$; N2 $p=0,3$). Auch

zwischen Patienten mit N1-Status und Patienten mit N2-Status konnte sich in Bezug auf das Überleben kein signifikanter Unterschied finden ($p=0,4$).

In einer Studie von Meimarakis et al. wurde aber kein Unterschied bezüglich der Prognose bei isoliertem (N1/N2) oder kombiniertem (N1+N2) Befall der Lymphknotenmetastasen gefunden.

Weiterhin wurden in der Studie von Meimarakis et al. Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten, die mit systematischer Lymphknotendissektion, mit Patienten die ohne systematischer Lymphknotendissektion operiert wurden im Bezug zum Überleben verglichen. Hierbei zeigte sich ein Trend zu Gunsten der Patienten die mit systematischer Lymphknotendissektion operiert wurden ($p=0,089$). Die Autoren schreiben, dass die fehlende Signifikanz möglicherweise wegen der kleinen Fallzahl nicht zustande kommt. Deshalb empfehlen sie eine Studie mit größerem Patientenkollektiv und den gleichen Tumorentitäten (Meimarakis et al. 2010). Zu beachten ist auch, dass die Patienten ohne Lymphknotendissektion aus dem historischen Patientenkollektiv der Autoren stammen. Hierbei könnten erfahrenere, vielleicht auch modernere Operations-, Diagnostik- und Anästhesiemethoden das Ergebnis positiv beeinflusst haben. Die Studie wurde zudem bei Patienten mit Lungenmetastasen von soliden Tumoren durchgeführt und nicht nur bei Patienten mit kolorektalen Karzinom als Primärtumor.

Für das schlechtere Überleben bei befallenen Lymphknoten in der hier durchgeführten Studie spricht, dass dies ein Zeichen für ein wiederum weiter fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung ist. Aufgrund der hohen Prävalenz (22,4%) von Lymphknotenmetastasen und der zwar niedrigeren, aber durchaus akzeptablen medianen Überlebenszeit (44 vs. 78 Monate) sollte die systematische Lymphknotendissektion bei jedem Patienten routinemäßig durchgeführt werden. Des Weiteren kann eine komplette Resektion (R0) nur durch eine vollständige systematische Lymphknotendissektion erreicht werden. Ebenso rechtfertigt eine mediane Überlebenszeit von 44 Monaten eine Metastasenresektion.

Ein weiteres Kriterium für eine Dissektion, liegt an der Tatsache, dass präoperativ nur 11,5% statt der 22,4% der Patienten mit positiven Lymphknoten diagnostiziert wurden. Es wurden also durchaus mehr Patienten mit positivem

Lymphknotenstatus postoperativ als präoperativ entdeckt ($p=0,01$). In weiteren Studien wurde beschrieben, dass nur 73 % der befallenen Lymphknotenmetastasen durch eine CT-Untersuchung präoperativ dargestellt werden können (Loehe et al. 2001). Welter et al. schreiben in ihrer Studie, dass ein intraoperatives Abtasten der Lymphknoten ausreichend zur Sicherung der Lymphknotenmetastasen ist (Welter et al. 2007), dagegen spricht das Ziel des kompletten Stagings und die kurative Intension. Daher ist die Kompartimentdissektion im oberen und unteren Mediastinum der sicherste Weg.

Des Weiteren erhielten in dieser Studie mehr Patienten eine adjuvante Chemotherapie bei positivem Lymphknotenstatus, als bei negativem Lymphknotenstatus (N0: 13/ 126; N1-2: 9/ 37; $p=0,03$). Dies spricht wiederum für ein komplettes Staging des Befundes durch systematische Dissektion der Lymphknoten und die daraus resultierenden Konsequenzen (adjuvante Chemotherapie).

Im Allgemeinen gilt für alle soliden Tumoren eine Resektion als inkomplett (R2), wenn der Tumor inkomplett oder nicht alle positiven Lymphknoten reseziert wurden (Berger et al. 2005). Aufgrund des oben beschriebenen Lymphknoten „Skippings“, dem komplexen Metastasierungsmuster im Thorax und der unterschiedlichen Art der Lymphknoten, sollte nicht nur ein Lymphknotensampling, sondern eine komplette systematische Lymphknotendissektion durchgeführt werden. In einer 2006 veröffentlichten Studie zeigten Schirren et al., dass auch ein Sentinel Lymphknoten zur kompletten R0- Resektion nicht angezeigt ist (Schirren et al. 2006 b). Besteht also eine kurative Intension ist eine systematische Lymphknotendissektion eine *Conditio sine qua non*.

4.2.3 Überleben nach krankheitsfreiem Intervall

Ein weiteres signifikantes Ergebnis auf ein besseres Überleben zeigte sich bei Patienten mit einem KFI ≥ 36 Monate, im Vergleich zu Patienten mit einem KFI < 36 Monate ($p=0,047$). In der durchgeführten Studie zeigte sich ein medianes Überleben von 81 Monaten bei einem KFI ≥ 36 Monate und eins von 53

Monaten bei einem KFI < 36 Monate. In der durchgeführten multivariaten Analyse ließ sich kein signifikantes Ergebnis ermitteln ($p=0,8$).

Vergleicht man dieses Ergebnis mit den beschriebenen Literaturergebnissen wird deutlich, dass das krankheitsfreie Intervall hinsichtlich seiner prognostischen Aussage unterschiedlich dargestellt wird. In einigen Studien zeigte das unterschiedliche KFI keinen statistischen Unterschied auf das Überleben (Fujisawa et al. 1996, Pfannschmidt et al. 2003, Goya et al. 1989, Mori et al. 1991). In einer Studie von Brister et al. wurde ein längeres medianes Überleben für Patienten mit einem KFI von ≥ 24 Monaten dargestellt (Brister et al. 1988). Eine weitere Studie von Takakura et al. zeigt eine höhere 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit einem KFI ≥ 12 Monate. Als Risikofaktoren für ein schnelles Wiederauftreten von Metastasen nach Metastasektomie sehen sie bilaterale und multiple Metastasen (Takakura et al. 2010). Erklärungen für ein besseres Überleben werden in der Geschwindigkeit des Tumorwachstums gesehen. Ein längeres krankheitsfreies Intervall spricht für ein langsames Tumorwachstum, welches sich wiederum positiv auf die Zeit nach der Metastasenresektion auswirkt (Brister et al. 1988). Dagegen würde sprechen, dass der Progress der Erkrankungen in beiden Fällen derselbe ist. Unabhängig davon, ob dies vor oder nach 36 Monaten erreicht wurde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das KFI mit der Anzahl der Lungenmetastasen korreliert, d.h. ein kurzes KFI kommt häufiger mit multiplen Metastasen vor (Zink et al. 2001). Dies würde wiederum für eine unterschiedliche Ausgangslage bei unterschiedlichem KFI sprechen. Zusammenfassend ist das KFI eine von vielen Variablen, die man bezüglich der Prognose betrachten kann. Jedoch zeigt sie sich in dieser Studie nicht als unabhängiger Faktor.

4.2.4 Überleben nach Lokalisation des Primärtumors

In den Ergebnissen wurde gezeigt, dass die Lokalisation des Primärtumors (Kolon vs. Rektum) einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat, was für die unterschiedlichen Tumorentitäten spricht. Dies wurde sowohl in der univariaten ($p < 0,001$), als auch in der multivariaten Analyse ($p=0,001$; HR=2,93) bestätigt. Das mediane Überleben für Patienten mit einem Kolonkarzinom

als Primärtumor lag bei 92 Monaten, für Patienten mit Rektumkarzinom als Primärtumor bei 40 Monaten. Die in der multivariaten berechneten Hazard Ratio von 2,93 lässt schließen, dass Patienten mit Lungenmetastasen des Rektumkarzinoms ein 2,9-fach schlechteres Überleben, als Patienten mit Lungenmetastasen des Kolonkarzinoms haben.

So wie bei den oben genannten Einflussfaktoren liegt auch bei dem Einfluss der Primärtumorlokalisation kein einheitlicher Konsens vor. Wiederum gibt es Studien, bei denen kein Einfluss auf das Überleben festgestellt wurde (Baron et al. 1996, Koga et al. 2006, Pfannschmidt et al. 2003, Suemitsu et al. 2011). Pfannschmidt et al. schreiben in Ihrer Studie, dass nur vereinzelte Studien einen Unterschied im Überleben feststellen konnten, jedoch die Mehrzahl keinen Unterschied feststellte (Pfannschmidt et al. 2010). Da das Verhältnis von Rektum- und Kolonkarzinompatienten in jeder Studie unterschiedlich ist, ist ein direkter Vergleich schwierig. Eine Begründung für den Unterschied besteht darin, dass der Tumor aus dem Rektum direkt in die Lunge metastasiert und nicht erst über die Pfortader durch die Leber wandert. Sadahiro et al. haben in ihrer Studie dargestellt, dass die duale venöse Drainage des Rektums, über die Pfortader und die V. cava inferior, der Grund für eine höheres Risiko von Metastasen sein könnte (Sadahiro et al. 2003). Dies könnte eine schnellere und vermehrte Metastasierung erklären.

In den Ergebnissen hatten von den Patienten mit Rektumkarzinom 57% mehr als 1 Lungenmetastase, im Gegensatz dazu hatten nur 44% der Patienten mit Kolonkarzinom mehr als 1 Lungenmetastase ($p=0,03$). Alles in allem könnte man dies als ein aggressiveres Tumorverhalten sehen, was sich dann wiederum auf das Überleben auswirkt.

Ebenso hatten die Patienten mit Rektumkarzinom häufiger ein krankheitsfreies Intervall unter 36 Monaten (56% vs. 61%, $p=0,1$), was sich auch auf das Überleben auswirken könnte. Dies bestätigt ebenfalls eine Studie von Schüle et al., bei welcher Patienten mit Rektumkarzinom signifikant früher an einem Rezidiv litten (Schüle et al. 2012).

Patienten mit Rektumkarzinom hatten auch signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen als Patienten mit Kolonkarzinom (30,2% vs. 11,6%, $p=0,005$). Da Lymphknotenmetastasen wie dargestellt einen Einfluss auf das Überleben haben, könnte dies auch ein Grund für die gefundenen Ergebnisse

sein. Weiter ist zu überlegen, ob die Primärtumorresektion einen Einfluss bewirkt. Hierbei ist zu beachten, dass die Rektumresektion aus anatomischen Gegebenheiten hinsichtlich onkologischer Tumorchirurgie, schwieriger durchzuführen ist, als die Kolonresektion, wobei dieser Aspekt in spezialisierten Zentren sicherlich zu vernachlässigen ist.

4.2.5 Überleben nach Art der Lungenresektion

Ebenfalls wurde in der Studie der Einfluss des operativen Verfahrens auf das Überleben untersucht. Die Patienten mit Keil-/ Laserresektion hatten ein medianes Überleben von 79 Monaten, die mit Segment-/ Lappenresektion hatten ein medianes Überleben von 63 Monaten. Hierbei fand sich kein signifikanter Unterschied im Überleben ($p = 0,571$). Im Gegensatz zu diesem Ergebnis fand sich in einer Studie von Mongil Poce et al. hinsichtlich der Resektionsart ein Unterschied. Es gab einen Vorteil im Überleben bei den Patienten, die einem atypischen Resektionsverfahren unterzogen wurden. Die 3- Jahresüberlebensrate der Patienten mit atypischer Resektion lag bei 75%, die der Patienten mit Lobektomie bei 55% (Mongil et al. 2009). Auch in anderen Studien wurde ein Vorteil im Überleben gefunden, wenn Patienten ein atypisches anstatt eines anatomischen Resektionsverfahren erhielten (Vogelsang et al. 2004).

In einer Studie von Lin et al. gab es konträre Ergebnisse. Bei Ihnen hatten Patienten in der uni- und multivariaten Analyse ein längeres Überleben, wenn sie eine anatomische Lobektomie anstelle einer Keilresektion als Operationsverfahren erhielten (55% vs. 35% in der 5-JÜR). Die Autoren befürworteten die Lobektomie, da bei diesem Verfahren auch mögliche okkulte Mikrometastasen mit reseziert werden können (Lin et al. 2009). In einigen anderen Studien wurde ebenfalls kein Unterschied zwischen den atypischen und anatomischen Resektionsverfahren festgestellt (Chen et al. 2009, Lee et al. 2007, Saito et al. 2002). Da die Studienlage meistens keinen oder einen nur leicht positiven Einfluss bei atypischen Resektionsverfahren zeigt, sollte wenn möglich dieses Verfahren durchgeführt werden. Des Weiteren spricht hierbei das parenchymsparende Vorgehen, welches dem Patienten postoperativ zu Gute kommt, für diese Resektionsart. Eine größtmögliche Lungenreserve ist

auch bei Auftreten von Rezidivmetastasen auf derselben, wie auch der kontralateralen Seite von Vorteil. Trotz allem haben anatomische Verfahren bei passender Indikationsstellung (z.B. zentral gelegene Metastase) ihre Berechtigung, damit eine komplette Resektion und möglicherweise eine Kuration erreicht werden kann.

4.2.6 Überleben nach Anzahl der postoperativen Metastasen

Weiterhin fand sich in den Ergebnissen ein signifikanter Unterschied auf das Überleben zwischen Patienten die eine Lungenmetastase oder mehr als eine Lungenmetastase hatten ($p=0,03$). Patienten mit nur einer Lungenmetastase hatten ein medianes Überleben von 79 Monaten, die mit mehr als einer Lungenmetastase von 47 Monaten. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass pro Metastase das Letalitätsrisiko um 9% ansteigt (OR 1,09; 95%KI 1,03-1,14; $p=0,005$). In der Literatur herrscht bezüglich der Anzahl der Lungenmetastasen als Einflussfaktor auf das Überleben ebenfalls eine unterschiedliche Datenlage. Einige Studien zeigten das Vorkommen von mehr als einer Lungenmetastase als einen negativen Einfluss auf das Überleben (Lee et al. 2007, Pfannschmidt et al. 2003, Rama et al. 2009, Vogt- Moykopf et al. 1994, Welter et al. 2007). Bei Pfannschmidt et al. lag die 5-Jahresüberlebensrate für solitäre Metastasen bei 45%, die bei multiplen Metastasen bei 19,8% ($p=0,0013$) (Pfannschmidt et al. 2003). In einer aktuellen Studie von Olmez et al. war der Überlebensvorteil für solitäre Metastasen gegenüber 2 oder mehr Metastasen ebenfalls signifikant ($p=0,01$) (Olmez et al. 2012). Wiederum gibt es Studien, bei denen die Anzahl von mehr als einer Metastase keinen negativen Einfluss auf das Überleben hatte (Lin et al. 2009, Watanabe et al. 2009).

In anderen Studien wurde erst bei höheren Anzahlen an Metastasen ein Unterschied auf das Überleben festgestellt (Chen et al. 2009, Onaitis et al. 2009, Rolle et al. 2006, Vogt- Moykopf et al. 1994). Vogt- Moykopf et al. zeigten bereits 1994, dass ein Auftreten von mehr als 4 Lungenmetastasen mit einem schlechteren Überleben vereinbar ist. Hierbei hatten Patienten mit weniger als 4 Metastasen ein 3- Jahresüberleben von 55%, Patienten mit mehr als 4 Metastasen hatten eine 3- Jahresüberlebensrate von 13% ($p=0,008$) (Vogt-

Moykopf et al. 1994). Rolle et al. fanden in Ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen einer und mehr als einer Lungenmetastase. Jedoch fanden sie einen Unterschied bei Patienten die 1-9 Metastasen und mehr als 9 Metastasen hatten (Rolle et al. 2006).

In dieser Studie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit 1-9 und mehr als 9 Metastasen gefunden. Dennoch zeigte sich eine Tendenz ($p=0,079$). Die Patienten mit 1-9 Metastasen hatten ein medianes Überleben von 74 Monaten, die mit mehr als 9 Metastasen eines von 45 Monaten. Schirren et al. stellten in Ihrer Studie fest, dass die komplette Resektion der Metastasen von ihrer Anzahl abhängig ist. Zudem steigt möglicherweise das Risiko einer Mikrometastasierung mit der Anzahl der Lungenmetastasen (Schirren et al. 1998). Heute jedoch stellt die Anzahl der Metastasen per se kein Ausschlusskriterium für eine pulmonale Metastasenresektion dar.

4.2.7 Überleben nach Leber- und Lungenmetastasen

Eine weitere Aufteilung der Patientendaten erfolgte in Patienten mit auf die Lunge beschränkten Metastasen, mit synchron aufgetretenen Leber- und Lungenmetastasen und mit metachron aufgetretenen Leber- und Lungenmetastasen. Zwischen diesen drei Gruppen ließ sich hinsichtlich des Bezugs auf das Überleben im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied feststellen ($p=0,527$).

Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit nur Lungenmetastasen lag bei 78 Monaten und die 5-Jahresüberlebenszeit bei 53%. Die der Patienten mit synchron aufgetretenen Leber- und Lungenmetastasen lag bei 63 Monaten und die 5-Jahresüberlebensrate bei 54%. Bei den Patienten mit metachron aufgetretenen Leber- und Lungenmetastasen ergaben sich ein medianes Überleben von 74 Monaten und eine 5-Jahresüberlebensrate von 58%. Diese Daten, sind mit den in der Literatur beschriebenen Daten, vergleichbar. Dort lassen sich 5-Jahresüberlebensraten zwischen 30% und 60,8 % für Patienten mit Leber-und Lungenmetastasen finden (Headrick et al. 2001, Inoue et al. 2004, Lee et al. 2008, Miller et al. 2007, Suemitsu et al. 2011, Tsukioka et al. 2007).

Über den Einfluss von Lebermetastasen auf das Überleben wird in der Literatur unterschiedlich berichtet. Meistens wird, wie in dieser Arbeit, in der Literatur das Auftreten von Lebermetastasen, seien sie syn-/ oder metachron, nicht als Einflussfaktor auf das Überleben beschrieben (Lee et al. 2008, Limmer et al. 2010, Pfannschmidt et al. 2003, Saito et al. 2002, Shah et al. 2006).

In einigen Arbeiten wurde ein negativer Einfluss bezüglich des vorherigen Auftretens von Lebermetastasen bei der Resektion von Lungenmetastasen beschrieben (Landes et al. 2010, Zabaleta et al. 2011). Zudem wurden synchrone Lebermetastasen mit einer schlechteren Überlebensrate als metachrone Lebermetastasen, bzw. nur Lungenmetastasen beschrieben (Kobayashi et al. 1999, Nagakura et al. 2001, Tsukioka et al. 2007, Zabaleta et al. 2011). Geht man davon aus, dass durch die Resektion von Leber- und Lungenmetastasen eine R0- Situation entsteht, spricht es dafür, dass die zusätzliche Metastasierungen keinen Einfluss hat. Da nach der Resektion derselbe Ausgangspunkt vorherrscht. Eine Studie von Schüle et al. bestätigt, dass der tumorfreie Absetzungsrand ausschlaggebend für das Überleben ist, sowohl bei syn-/ metachronen Lebermetastasen, als auch bei Lungenmetastasen (Schüle et al. 2012).

Betrachtet man das simultane Auftreten als Zeichen eines aggressiveren Tumors, würde dies für die negative Auswirkung auf das Überleben sprechen (Nagakura et al. 2001). Dem zu entgegnen ist, dass je nach Tumorlokalisation ein portaler- und/ oder cavaler Venenabfluss gewährleistet ist. Dabei muss nicht erst die Leber oder erst die Lunge passiert werden um das andere Organ zu erreichen. Die Tumorausbreitung kann also der der auf ein Organ bezogenen entsprechen. Was in dieser Studie nicht beachtet wurde ist die Anzahl der resezierten Lebermetastasen und die der Lungenmetastasen bei vorhandenen Lebermetastasen.

In der gesamten Literatur ist man sich einig, dass die Resektion von Leber- und Lungenmetastasen mit einer geringen Morbidität und Mortalität zu vereinbaren sind. Zudem besteht der Konsens, dass spezifisch ausgewählte Patienten von einer Resektion der Metastasen profitieren (Kobayashi et al. 1999, Landes et al. 2010, Lee et al. 2008, Limmer et al. 2010, Nagakura et al. 2001, Pfannschmidt et al. 2003, Saito et al. 2002, Schüle et al. 2012, Shah et al. 2006, Tsukioka et al. 2007, Zabaleta et al. 2011). Eine Studie von Limmer et al. zeigte, dass

Patienten mit Leber- und Lungenmetastasen signifikant von einer Resektion im Gegensatz zur alleinigen Chemotherapie profitieren (Limmer et al. 2010). Eine Schwierigkeit aller Studien in diesem Themengebiet ist die geringe Anzahl an Patienten. Dadurch gibt es nur wenige Studien mit niedrigen Fallzahlen, von denen die meisten retrospektiv sind.

Alles in allem ist die Resektion der Metastasen bei ausgewählten Patienten zu empfehlen, da sie einerseits von einem längeren Überleben und andererseits von der Vermeidung möglicher Komplikationen bei Metastasenwachstum profitieren.

4.2.8 Überleben nach M-Status des Primärtumors

Im Resultat zeigte sich für die Patienten mit M0- Status des Primärtumors ein medianes Überleben von 74 Monaten und eine 5- Jahresüberlebensrate von 56%. Im Gegensatz dazu lagen bei Patienten mit M1-Status das mediane Überleben bei 59 Monaten und die 5- Jahresüberlebensrate bei 46%. Insgesamt zeigte sich in der univariaten Analyse kein signifikantes Ergebnis, dennoch wurde eine Tendenz zu Gunsten der Patienten mit M0-Status ermittelt ($p=0,1$). In der multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p=0,01$).

Eine Begründung für dieses Ergebnis könnte darin liegen, dass vorhandene Fernmetastasen ein fortgeschritteneres und invasiveres Stadium des Primärtumors sind und dies das Überleben beeinflusst. Ein weiteres Argument für dieses Ergebnis ist, dass Patienten ohne Fernmetastasen nach kolorektaler Resektion bereits unter medizinischer Kontrolle sind und daher wahrscheinlich frühzeitiger interveniert werden konnte. Dennoch zeigt dieses Resultat, dass auch Patienten mit bereits vorhandenen Fernmetastasen ein respektables medianes Überleben haben und deshalb eine Resektion der Lungenmetastasen wenn möglich an zu streben ist.

4.2.9 Überleben nach Ansprechen auf präoperative Chemotherapie

In der Studie wurde auch das Überleben hinsichtlich des Ansprechens auf eine Chemotherapie vor der pulmonalen Metastasektomie untersucht. Hierbei

zeigten Patienten mit einer Regression oder einem stable disease nach präoperativer Chemotherapie ein medianes Überleben von 63 Monaten, wobei Patienten mit einem Progress nach präoperativer Chemotherapie ein medianes Überleben von 15 Monaten aufwiesen. Die 5- Jahresüberlebensrate für Patienten mit Regression oder mit stable disease lag bei 52%. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit Progress eine 5- Jahresüberlebensrate von 0%. Sowohl in der univariaten ($p < 0,001$), als auch in der multivariaten Analyse ($p < 0,001$) zeigte sich ein signifikantes Ergebnis für den Progress nach präoperativer Chemotherapie als negativer prognostischer Faktor.

Womöglich zeigt dieses Ergebnis, dass bei einem Progress, trotz Chemotherapie, es sich um einen sehr aggressiven Tumor handelt. In der Literatur ließ sich diesbezüglich keine Veröffentlichung finden. Alles in allem sollte man aus diesem Ergebnis vielleicht den Schluss ziehen, dass bei Patienten mit einem Progress, nach präoperativer Chemotherapie, keine Metastasektomie mehr durchgeführt werden sollte. Des Weiteren zeigt das Ergebnis, dass bei Patienten mit einer Regression oder einem stable disease eine Metastasektomie mit einem erfreulichen medianen Überleben einhergeht.

4.3 Einfluss auf den Lymphknotenstatus

Ein weiteres Ziel dieser Studie, war heraus zu finden welche Faktoren mit einer höheren Prävalenz von thorakalen Lymphknotenmetastasen einhergehen. Da das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen einen negativen Einfluss auf das Überleben hat (s.o.), ist es für die Indikationsstellung und die Diagnostik bedeutsam zu wissen, ob es prognostische Faktoren gibt und wenn ja, welche diese sind. Aus diesem Grund wurden die Patienten mit positivem Lymphknotenstatus auf verschiedene Faktoren hin untersucht.

Im Gesamtkollektiv hatten insgesamt 37 Patienten (22,4%) einen positiven Lymphknotenstatus. Von diesen hatten 18 Patienten einen N1 Status (48,7%) und 19 Patienten (51,3%) einen N2 Status. Diese Verteilung ist wie oben beschrieben mit den Verteilungen in der Literatur vergleichbar (Pfannschmidt et al. 2003, Pfannschmidt et al. 2006, Schirren et al. 1998, Szöke et al. 2010, Welter et al. 2007).

4.3.1 Lokalisation des Primärtumors

Ein Faktor, der hinsichtlich seiner höheren Prävalenz für Lymphknotenmetastasen untersucht wurde, war die Lokalisation des Primärtumors. Hierzu wurde zwischen primärem Kolonkarzinom und primärem Rektumkarzinom unterschieden. Von den 69 Patienten mit Kolonkarzinom hatten 8 Patienten einen positiven Lymphknotenstatus (11,6%). Im Gegensatz dazu hatten von den 96 Patienten mit Rektumkarzinom 29 Patienten einen positiven Lymphknotenstatus (30,2%). In der statistischen Auswertung ergab sich daraus ein deutlich vermehrtes Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei Primärtumor im Rektum ($p = 0,005$). Auch in der multivariaten Analyse ließ sich eine Assoziation zwischen der Primärtumorlokalisation im Rektum und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen eruieren ($p = 0,01$).

In einer Studie von Szöke et al. hatten dreimal mehr Patienten Lymphknotenmetastasen, wenn sie ein Rektumkarzinom als Primärtumor hatten. Bei ihnen ließ sich bei einem p -Wert von 0,074 keine Signifikanz, aber dennoch ein deutlicher Trend feststellen (Szöke et al. 2010). Eine sichere Erklärung für dieses häufigere Vorkommen gibt es nicht. Ein Grund könnte sein, dass rektale Metastasen womöglich häufiger multiple in der Lunge auftreten als Kolonkarzinommetastasen. In der hier durchgeführten Studie hatten 57% der Patienten mit Rektumkarzinom multiple Lungenmetastasen und 44% der Patienten mit Kolonkarzinom multiple Metastasen. Dies würde für eine höhere Aggressivität sprechen und somit vielleicht auch für eine höhere Prävalenz zur Bildung von Lymphknotenmetastasen. Hierbei ist zu beachten, dass in dieser Studie die Anzahl der Lungenmetastasen erst ab ≥ 10 Metastasen einen positiven Trend auf das Aufweisen von Lymphknotenmetastasen gezeigt hat (s.u.).

Neben einer direkten Metastasierung von Lungenparenchym zu den Lymphknoten (Riquet et al. 1989), können Lymphknotenmetastasen auch durch einen Reflux über den Ductus Thoracicus entstehen (Schirren et al. 2006). Hierbei könnte der unterschiedliche Verlauf des jeweiligen Lymphabflusses in den Ductus Thoracicus, zu einem unterschiedlichen Verhaltensmuster hinsichtlich der Ausbildung von thorakalen Lymphknotenmetastasen führen.

4.3.2 Art der Lungenresektion

Des Weiteren wurden die 37 Patienten mit positivem Lymphknotenstatus, auf eine Auffälligkeit in der Verteilung, in Bezug auf die durchgeführte Operationsart untersucht. Von 56 Patienten mit Keilresektion als Operationsart, wurde bei 7 Patienten ein positiver Lymphknotenstatus gefunden (12,5%). Die restlichen 109 Patienten erhielten eine Segment- und/oder Lappenresektion als Therapie, hierbei hatten 30 Patienten Lymphknotenmetastasen (27,5%). Hier zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei Segment- und/oder Lappenresektionen, als bei Keil/- bzw. Laserresektionen ($p= 0,03$). Ebenso zeigte sich in der multivariaten Analyse ein höheres Auftreten von Lymphknotenmetastasen, wenn Patienten eine Segment- und/oder Lappenresektion benötigt haben ($p= 0,02$). Um dieses Ergebnis genauer zu untersuchen wurde die Patientengruppe der Segment- und/oder Lappenresektion nochmals in Segmentresektion und Lappenresektion unterteilt. Es blieb bei 7 Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei Keil/- bzw. Laserresektion (12,5%), dann hatten 15 Patienten positive Lymphknoten von 65 Patienten mit Segmentresektionen (23%) und 15 Patienten positive Lymphknoten von 44 Patienten mit Lappenresektionen als Therapie (34%). Auch hier zeigte sich ein häufigeres Auftreten von Lymphknotenmetastasen je aufwändiger die durchgeführte Operationsart war ($p= 0,036$).

Betrachtet man die Notwendigkeit der jeweils zu durchführenden Operationsart, lässt sich auf die wahrscheinliche Lage der vorliegenden Lungenmetastase schließen. Die Durchführung einer Keilresektion ist generell bei peripheren Lungenmetastasen durchführbar. Je zentraler eine Lungenmetastase liegt, umso eher kommen anatomische Resektionsverfahren in betracht (Rau et al. 2008, Schirren et al. 2006). Dies lässt darauf schließen, dass zentral gelegene Lungenmetastasen häufiger mit Lymphknotenmetastasen assoziiert sind. Szöke et al. kamen in ihrer Studie ebenfalls zu dem Ergebnis, dass zentral gelegene Lungenmetastasen, im Gegensatz zu peripher gelegenen Lungenmetastasen, signifikant häufiger mit Lymphknotenmetastasen auftraten ($p= 0,032$). Sie begründeten ein vermehrtes Auftreten, durch eine direkte Entstehung von Lymphknotenmetastasen aus Lungenmetastasen (Szöke et al. 2010). Eine weitere Begründung, ist möglicherweise, dass die Metastasen tiefer im Gewebe liegen und dadurch einen besseren Anschluss zu Lymphbahnen haben. Aus

diesem Ergebnis zeigt sich wiederum die Notwendigkeit einer systematischen Lymphknotendissektion, speziell bei aufwändigeren Resektionsverfahren.

4.3.3 Anzahl der Lungenmetastasen

Der Aspekt, dass multiple Lungenmetastasen vielleicht auch gehäuft mit Lymphknotenmetastasen auftreten, wurde ebenfalls untersucht. Die Aufteilung erfolgte in Patienten mit einer Lungenmetastase und Patienten mit zwei oder mehr Lungenmetastasen. Von den Patienten mit einer Lungenmetastase hatten 19,8% einen positiven Lymphknotenstatus, die mit zwei oder mehr Lungenmetastasen hatten zu 25% einen positiven Lymphknotenstatus. Dieses Ergebnis zeigte kein vermehrtes Auftreten einer Patientengruppe bezüglich Lymphknotenmetastasen ($p=0,459$). Eine weitere Aufteilung erfolgte in Patienten mit 1-9 Lungenmetastasen und Patienten mit mehr als 10 Lungenmetastasen. Bei 20,8% der Patienten mit 1-9 Lungenmetastasen waren die Lymphknoten ebenfalls befallen. In der Patientengruppe mit 10 oder mehr Lungenmetastasen waren 45,5% zusätzlich mit Lymphknotenmetastasen befallen. Aus diesem Ergebnis, konnte keine statistische Auffälligkeit für ein vermehrtes Vorkommen eruiert werden, dennoch zeigte sich ein Trend in diese Richtung ($p=0,071$).

In der multivariaten zeigte sich ebenfalls ein häufigeres Auftreten von Lymphknotenmetastasen, bei Patienten mit 10 oder mehr Lungenmetastasen ($p=0,06$). In weiteren Untersuchungen zeigte sich für eine Metastasenanzahl von 1- 10 Metastasen, dass pro Metastase, das Risiko für Lymphknotenmetastasen um 16% zu nimmt (OR 1,16, 95% KI 0,98-1,38, $p=0,08$). Ab einer Anzahl von mehr als 10 Lungenmetastasen steigerte sich das Risiko nicht mehr (OR 3,2, 95% KI 0,92- 11,1, $p=0,07$).

Sieht man sich wie oben beschrieben, die direkte Entstehung von Lymphknotenmetastasen aus Lungenmetastasen an, könnte man daraus schließen, dass multiple Lungenmetastasen auch häufiger die Möglichkeit haben Lymphknotenmetastasen zu bilden. Auch das biologische Verhalten des Tumors könnte bei multiplen Lungenmetastasen auf ein schnelleres und aggressiveres Wachstumsverhalten deuten, welches wiederum zu

Lymphknotenmetastasen führen könnte. Dass das Ergebnis einen Trend zeigt und nicht eindeutig ist, kann an der niedrigen Fallzahl der Patienten mit mehr als 10 Lungenmetastasen liegen (11 Patienten). Diese könnte ebenso dazu führen einen falschen Schluss aus diesem Trend zu deuten.

In den Studien von Meimarakis et al. und Pfannschmidt et al. konnte bei der Anzahl von Lungenmetastasen (1 vs. >1 Metastase) kein Zusammenhang hinsichtlich thorakaler Lymphknotenmetastasen ausgemacht werden (Meimarakis et al. 2010, Pfannschmidt et al. 2006). Bei Szöke et al. hatten Patienten mit multiplen Lungenmetastasen ein vermehrtes Auftreten von Lymphknotenmetastasen, doch auch dort war das Ergebnis nicht signifikant ($p=0,54$) (Szöke et al. 2010). Da in dieser Studie ebenfalls eine kleine Fallzahl von Patienten mit positiven Lymphknotenmetastasen vorherrschte (24 Patienten), sollte diese Untersuchung nochmals an einem größeren Patientenkollektiv durchgeführt werden.

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war, dass von 17 Patienten die weniger als 4 Lungenmetastasen eines Kolonkarzinoms hatten und die mittels Keilresektion operiert werden konnten, keiner dieser Patienten thorakale Lymphknotenmetastasen hatten ($p=0,02$). Dieses Resultat könnte besonders in Hinsicht von videoassistierten thorakoskopischen Eingriffen interessant sein, da man dadurch dem Patient eine Thorakotomie vielleicht ersparen könnte.

4.3.4 Das Alter und das Geschlecht

In der Studie wurde ebenfalls untersucht, ob beim Alter oder beim Geschlecht der Patienten, eine statistische Auffälligkeit hinsichtlich der Verteilung von thorakalen Lymphknotenmetastasen zu finden ist. Bei den Patienten wurde zwischen jünger und älter als 75 Jahre unterschieden. Von den Patienten unter 75 Jahren hatten 20,8% positive Lymphknotenmetastasen. Bei den Patienten über 75 Jahren lag der Anteil bei 33%. Die Unterteilung nach Geschlecht zeigte beim männlichen Geschlecht einen Anteil von 23,8% und beim weiblichen Geschlecht einen Anteil von 20,3% mit vorhandenen Lymphknotenmetastasen. Weder beim Alter ($p=0,270$), noch beim Geschlecht ($p=0,703$) konnte eine statistische Auffälligkeit ermittelt werden. Auch in der Literaturrecherche konnte

keine Studie gefunden werden, die beim Alter oder dem Geschlecht zu einem anderen Ergebnis gelangte (Pfannschmidt et al. 2006, Szöke et al. 2010).

4.3.5 Die Histologie und das Grading des Primärtumors

Um die Tumorbiologie des Primärtumors hinsichtlich thorakaler Lymphknotenmetastasen in Betracht zu ziehen, wurden die Histologie und das Grading des Primärtumors in Bezug auf ein vermehrtes Auftreten von Lymphknotenmetastasen untersucht. Es zeigte sich bei Patienten mit Adenokarzinom (25%) ungefähr dieselbe prozentuale Anzahl an Patienten mit positivem Lymphknotenstatus, wie bei Patienten mit muzinösem Adenokarzinom (21%) ($p=0,873$). Mit Siegelringkarzinom war nur ein Patient in der Studie. Dieser Patient hatte keine Lymphknotenmetastasen, was aber nicht aussagekräftig ist.

Unter der Berücksichtigung des Gradings, fanden sich 50% mit einem G1-Grading, 20% mit einem G2-Grading und 19% mit einem G3-Grading der jeweiligen Gradinggruppe, mit befallenen thorakalen Lymphknoten. Da sich insgesamt in der Studie nur 4 Patienten mit einem G1-Grading befanden, hatte dieser Wert keine Aussagekraft. Alles in allem zeigte sich auch beim Grading des Primärtumors keine statistische Relevanz, bezogen auf die Verteilung von Lymphknotenmetastasen ($p=0,331$). Dies mag auf den ersten Blick verwunderlich erscheinen, da man bei einem höheren Gradinggrad von einem entdifferenzierterem Primärtumor ausgeht. Dies könnte aber auch einen Hinweis darauf geben, dass Lymphknotenmetastasen nicht primär durch den Primärtumor entstehen, sei diese hämatogen oder lymphogen, sondern vielleicht vermehrt durch eine direkte Metastasierung über die Lungenmetastase.

4.3.6 Das TNM-Stadium des Primärtumors

In der Studie wurde auch ermittelt, ob das TNM-Stadium des Primärtumors, also die Fortschreitung der Erkrankung zu Beginn der Therapie, eine Relevanz hinsichtlich eines vermehrten Auftretens von thorakalen

Lymphknotenmetastasen hat. Das TNM- Stadium konnte bei 148 Patienten ermittelt werden. Von den Patienten im Stadium I (N=17) hatten 47% befallene Lymphknoten (47%), im Stadium II (N=27) 19%, im Stadium III (N=65) 22% und im Stadium IV (N=7) 22%. Betrachtet man dieses Ergebnis können keine Rückschlüsse auf ein vermehrtes Auftreten von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit höherem TNM-Stadium gezogen werden ($p=0,089$). Im Gegenteil es zeigte sich eine Unabhängigkeit von TNM-Stadium und thorakalen Lymphknotenmetastasen. Eher zeigte sich ein Trend zu den Patienten im Stadium I, welcher auf die niedrige Fallzahl zurück zu führen ist. Ein höheres TNM-Stadium bedeutet eine fortgeschrittene Erkrankung des Primärtumors. Ab Stadium III sind die Lymphbahnen und ab Stadium IV andere Organe betroffen. Geht man nun von einer Metastasierung vom Primärtumor über hämatogene oder lymphogene Wege aus, müssten bei höherem Stadium vermehrt thorakale Lymphknoten zu finden sein. Da dies im Ergebnis nicht bestätigt werden konnte, kann es daran liegen, dass thorakale Lymphknotenmetastasen eher von bereits vorhandenen Lungenmetastasen ausgehen. In der Literatur konnte kein Zusammenhang zwischen Primärtumorstadium und thorakalen Lymphknotenmetastasen gefunden werden (Meimarakis et al. 2010, Szöke et al. 2010). Es gibt Studien mit einer höheren Prävalenz von Lymphknotenmetastasen bei höherem TNM- Stadium, jedoch waren diese nicht signifikant (Szöke et al. 2010).

4.3.7 KFI zwischen der Resektion des Primärtumors und Metastase

Unter Betrachtung des Krankheitsfreien Intervalls konnte auch kein Zusammenhang hinsichtlich eines vermehrten Vorkommens von thorakalen Lymphknotenmetastasen gefunden werden ($p=0,351$). Es zeigten sich 19,8 % der Patienten (N=96) mit einem KFI < 36 Monate und 26,1% der Patienten (N=69) mit einem KFI \geq 36 Monate mit positiven thorakalen Lymphknotenmetastasen. Dieses Ergebnis wird in der Studie von Szöke et al. bestätigt. Sie hatten die Patienten in Gruppen mit KFI <40 Monate und KFI \geq 40 Monate aufgeteilt ($p=0,834$) (Szöke et al. 2010).

4.3.8 Chemotherapie bei Primärtumor und präoperativ vor der Lungenmetastasektomie

Ebenfalls konnte keine Auffälligkeit, bezüglich vermehrten thorakalen Lymphknotenmetastasen, zwischen Patienten mit einer chemotherapeutischen Behandlung beim Primärtumor vs. keiner chemotherapeutischen Behandlung gefunden werden ($p=0,228$). Auch die Patienten mit Chemotherapie vor der Lungenmetastasektomie zeigten im Vergleich zu denen ohne präoperativer Chemotherapie keine Auffälligkeiten ($p=0,253$). In der Literatur wurden diesbezüglich keine Studien gefunden.

4.3.9 Art der Metastasierung

Bei der Metastasierungsart wurden die Patienten wie beim Überleben in Patienten mit alleinigen Lungenmetastasen, mit synchronen Leber- und Lungenmetastasen und mit metachronen Leber- und Lungenmetastasen unterteilt. Hierbei ergab sich ebenso keine Auffälligkeit in dem durchgeführten Test ($p=0,253$). Am häufigsten hatten Patienten mit alleinigen Lungenmetastasen befallene Lymphknoten (25,7%), die Patienten mit synchronen Metastasen hatten (7,7%) am seltensten positive Lymphknotenmetastasen und die Patienten mit metachronen Metastasen lagen mit 17,9% dazwischen. Bei der von Szöke et al. durchgeführten Studie zeigten sich die Patienten mit synchronen Metastasen deutlich häufiger mit befallenen Lymphknoten (66,7%). An zweiter Stelle lagen die alleinigen Lungenmetastasen mit 27,2% und am seltensten waren die Lymphknoten bei den metachronen Leber- und Lungenmetastasen befallen (14,3%). Auch dieses Ergebnis zeigte in den Test keine statistischen Auffälligkeiten (Szöke et al. 2010). Der Grund könnte bei beiden Studien an der niedrigen Fallzahl, insbesondere für Patienten mit synchronen Leber- und Lungenmetastasen liegen.

4.3.10 Verteilung der Lungenmetastasen

Als letzter Parameter wurde die Verteilung der Lungenmetastasen hinsichtlich statistischer Auffälligkeiten in Bezug auf thorakale Lymphknotenmetastasen

untersucht. Bei dieser Untersuchung wurde zwischen rechtsseitigen, linksseitigen und beidseitigen Lungenmetastasen unterschieden. Das Vorkommen von thorakalen Lymphknotenmetastasen lag bei allen drei Gruppen zwischen 20 und 26,3% und zeigte damit keinen statistischen Unterschied ($p=0,682$). Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Literatur, findet man dort ebenfalls keine Studie, die für eine bestimmte Lage der Metastasen ein vermehrtes Auftreten von Lymphknotenmetastasen ermittelt hat (Meimarakis et al. 2010, Pfannschmidt et al. 2006, Szöke et al. 2010).

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz von thorakalen Lymphknotenmetastasen und das Langzeitüberleben, als auch prognostische Faktoren, bei Patienten die eine systematische Lymphknotendisektion und eine pulmonale Metastasektomie bei kolorektalem Karzinom erhielten zu untersuchen.

Hierbei wurden retrospektiv die prospektiven Daten von allen Patienten mit kolorektalem Karzinom, die von 1999 bis 2009, in kurativer Absicht an pulmonalen Metastasen inklusiver systematischer Lymphknotendisektion operiert wurden untersucht.

Die Prävalenz der Lymphknotenmetastasen lag bei 22,4%. Lymphknotenmetastasen wurden häufiger bei einer Primärtumorlokalisation im Rektum (30,2% Rektum vs. 11,6% Kolon, $p=0,005$), bei anatomischen Segment-/ Lappenresektionen (27,5% Anatomische Segmentresektion oder Lobektomie vs. 12,5% Keil-/ Laserresektion, $p=0,031$) und bei einem Vorhandensein von mehr als 10 Lungenmetastasen gefunden (45,5% Anzahl der Metastasen ≥ 10 vs. 20,8% bei 1-9 Metastasen, $p=0,071$).

Das mediane Überleben für alle Patienten lag bei 64 Monaten. Lymphknotenmetastasen waren mit einem geringeren, aber vielversprechendem Langzeitüberleben assoziiert (44 vs. 78 Monate, $p=0,03$).

Die Primärtumorlokalisation im Rektum, der M-Status des Primärtumors, die thorakale Lymphknotenmetastasierung und ein Progress der Erkrankung bei präoperativer Chemotherapie vor Metastasektomie waren unabhängige signifikante Prognosefaktoren beim Langzeitüberleben.

Keinen signifikanten Unterschied zeigte die Metastasierungsart bei syn- oder metachronen Lungen- und Lebermetastasen (nur Lunge 78 Monate, metachron Lunge und Leber 74 Monate, synchron Lunge und Leber 63 Monate $p=0,527$).

Bei unserem Patientengut waren 66% der Resektionen anatomische Segmentresektionen und Lobektomien, wobei keine Laser- oder Keilresektion möglich waren. Damit fordert die Wachstumsform der Metastase eine

Lymphknotendisektion, da eine Segmentresektion und Lobektomie nur über eine Lymphknotendisektion möglich sind.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass Lymphknotenmetastasen mit einem geringeren, aber vielversprechendem Langzeitüberleben assoziiert sind, welches eine konsequente Metastasenresektion bei einem ausgewählten Patientengut begründet (medianes Überleben 44 Monate). Eine routinemäßige systematische Lymphknotendisektion als Kompartmentdisektion, zur kompletten Resektion der Metastasen, sollte aufgrund der hohen Prävalenz von thorakalen Lymphknotenmetastasen insbesondere bei einer Primärtumorlokalisation im Rektum, im Falle von notwendigen anatomischen Resektionen und bei einer hohen Anzahl an Lungenmetastasen durchgeführt werden. Die Primärtumorlokalisation im Rektum, der M-Status des Primärtumors, die Anzahl vorhandener thorakaler Lymphknotenmetastasen und ein Progress der Erkrankung bei präoperativer Chemotherapie vor Metastasektomie waren unabhängige negative Prognosefaktoren auf das Überleben.

6. Summary

Objective:

To investigate the prevalence of lymph node metastases and long-term outcome as well as to determine prognosticators in patients undergoing systematic lymph node dissection and pulmonary metastasectomy of colorectal cancer.

Methods:

We retrospectively reviewed our prospective database of 165 patients with colorectal cancer undergoing pulmonary metastasectomy and systematic lymph node dissection with curative intent from 1999-2009.

Results:

The prevalence of lymph node metastases was 22.4%. Lymph node metastases were more often detected in case of rectal cancer (30,2% rectum vs. 11,6% colon, $p= 0,005$), segmentectomy/lobectomy for pulmonary metastasectomy (27,5% segmentectomy/ lobectomy vs. 12,5% wedge resection / laser resection, $p= 0,031$) and the number of metastases above 10 (45,5% number of metastases above 10 vs. 20,8% number of metastases 1-9, $p= 0,071$), respectively.

Median survival for all patients was 64 months. Lymph node metastases were associated with inferior but promising survival (44 vs. 78 months, $p= 0.03$).

Rectal cancer, M-status of the primary tumor, number of pulmonary metastasis and disease progression during pre-metastasectomy chemotherapy were independent significant prognosticators.

No significance was found between the type of metastases, was it synchronous or metachronous lung and liver metastases (just lung 78 months, metachronous lung and liver 74 months, synchronous lung and liver 63 months, $p= 0,527$).

66% of our resections were anatomic segmentectomy or lobectomy, neither wedge resection nor laser resection were possible in this cases. For this reason the growth of the metastases requests a lymph node dissection, because a

segmentectomy and a lobectomy are just possible after dissecting the lymph nodes.

Conclusions:

Lymph node metastases are associated with inferior but promising long-term survival justifying aggressive pulmonary metastasectomy in selected patients. Systematic lymph node dissection should be recommended due to high prevalence of lymph node metastases in case of rectal cancer, required anatomic resections and multiple metastases. Rectal cancer, M-status of the primary tumor, number of pulmonary metastasis and disease progression during pre-metastasectomy chemotherapy were independent negative predictors of survival.

7. Literaturverzeichnis

Ahnen D J, Macrae F A, Bendell J. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of colorectal cancer [zitiert am 28.10.2012] http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?source=see_link.

Barney JD, Churchill EJ. Adenocarcinoma of the kidney with metastases to the lung: Cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol.* 1939; 42:269-276.

Baron O, Amini M, Dubeau D, Despins P, Sagan CA, Michaud JL. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Five-year survival and main prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996; 10(5):347-51.

Berger AC, Sigurdson ER, Le Voyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon Cancer Survival Is Associated With Decreasing Ratio of Metastatic to Examined Lymph Nodes. *J. Clin. Oncol.* 2005 Dec; 23: 8706- 8712.

Bergmann T, Bölükbas S, Bequiri S, Trainer S, Schirren J. Der solitäre Lungenrundherd Bewertung und Therapie. *Der Chirurg.* 2007; 78: 687-697.

Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *European Respiratory Journal.* 1998; 11: 198-212.

Bölükbas S, Eberlein M, Schirren J. The role of mediastinal lymph node dissection in NSCLC. *Front Radiat Ther Oncol.* 2010; 42: 78-86.

Bölükbas S, Kudelin N, Eberlein M, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. The influence of the primary tumor on the long-term results of pulmonary metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Sep; 60(6):390-7. doi: 10.1055/s-0031-1295572. Epub 2011 Dec 29.

Brister SJ, de Varennes B, Gordon PH, Sheiner NM, Pym J. Contemporary operative management of pulmonary metastases of colorectal origin. *Dis Colon Rectum.* 1988 Oct; 31(10):786-92.

BROCK RC. Bronchial carcinoma. *Br Med J.* 1948 Oct 23;2(4581):737-9.

Bülzebruck H, Krysa S, Bauer E, Probst G, Drings P, Vogt- Moykopf I. Validation of the TNM classification (4th edn) for lung cancer: First results of a prospective study of 1086 patients with surgical treatment. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 1991; 5: 356

Chen F, Hanaoka N, Sato K, Fujinaga T, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, Miyahara R, Bando T, Okubo K, Hirata T, Date H. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for colorectal carcinomas. *World J Surg.* 2009 Mar; 33(3):505-11.

Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg. Kolorektales Karzinom [zitiert am 28.10.2012] <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/index.php?id=100727>.

Clasen S, Rempp H, Pereira PL. Metastasen des kolorektalen Karzinoms. *Der Radiologe.* 2008; 48(11): 1032-1042.

Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, Raghuveer V, Mountz JM, Bartolucci AA. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004 Sep;78(3):1017-23; discussion 1017-23.

Dienemann H. Lungenmetastasen. In: Siewert JR, Rothmund M und Schumpelick V. Hrsg. *Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie.* 2.Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2006: 389-401.

Fujisawa T, Yamaguchi Y, Saitoh Y, Sekine Y, Iizasa T, Mitsunaga S, Hiroshima K, Ohwada H. Factors influencing survival following pulmonary resection for metastatic colorectal carcinoma.

Tohoku J Exp Med. 1996 Oct; 180(2):153-60.

Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T, Suemasu K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up. Cancer. 1989 Oct 1; 64(7):1418-21.

Graham EA, Singer JJ. Landmark article Oct 28, 1933. Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. By Evarts A. Graham and J. J. Singer. JAMA. 1984 Jan 13;251(2):257-60.

Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. Ann Thorac Surg. 2001; 71: 975–80.

Heinemann V, Engel J, Gross M et al. Kolonkarzinome. In: Prof. Dr. med. C. J. Bruns, Hrsg. Manual Gastrointestinale Tumoren. 8.Aufl. Tumorzentrum München: Zuckerschwerdt Verlag; 2010: 139-186.

Heinrich Heine Universität Düsseldorf. Kolorektale Chirurgie [zitiert am 15.03.2012] <http://www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/kliniken/klinik-fuer-allgemein-viszeral-und-kinderchirurgie/krankheiten-und-therapien/kolorektale-chirurgie/>.

Hünerbein M. Endorectal ultrasound in rectal cancer. Colorectal Dis. 2003 Sep;5 (5):402-5.

Imdah AI, Fischer E, Tenckhof C, Hasse J, Hopt UT, Stoelben E. Resektion kombinierter oder sequenziell auftretender Leber- und Lungenmetastasen kolorektaler Karzinome: Welche Patienten profitieren?. Zentralbl Chir. 2005; 130(6): 539-543.

Inoue M, Ohta M, Iuchi K et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Ann Thorac Surg.2004; 78: 238–244.

Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, Friedel G, Treasure T, and ESTS Pulmonary Metastasectomy Working Group. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. J Thorac Oncol 2008; 3:1257–1266.

Isenmann R, Dürig M, Gebhardt H. Kolon und Rektum. In: Henne- Bruns D, Kremer B, Dürig M, Hrsg. Duale Reihe Chirurgie. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme 2008: 396-407.

Johnston MR. Median sternotomy for resection of pulmonary metastases. The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery. 1983 Apr; 85(4):516-22.

Kelly CR, Langston HP. The treatment of metastatic pulmonary malignancy. J Thorac Surg. 1956; 316: 298-315

Kirsch J, Schmitz F, Schulte E. Rumpfdarm-Ösophagus und Gastrointestinaltrakt. In: Aumüller G, Aust G, et al., Hrsg. Duale Reihe Anatomie. 1.Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007: 660-724.

Kiyono K, Sone S, Sakai F, Imai Y, Watanabe T, Izuno I, Oguchi M, Kawai T, Shigematsu H, Watanabe M. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: a postmortem study. AJR Am J Roentgenol. 1988 Apr;150(4):771-6.

Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999 Dec; 118(6):1090-6.

Koga R, Yamamoto J, Saiura A, Yamaguchi T, Hata E, Sakamoto M. Surgical Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer: Four Favourable Prognostic Factors. Jpn J Clin Oncol 2006; 36(10):643–648.

Krebs in Deutschland 2007/2008.8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2012

Landes U, Robert J, Perneger T, Mentha G, Ott V, Morel P, Gervaz P. Predicting survival after

- pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: previous liver metastases matter. *BMC Surg.* 2010 Jun 3; 10:17.
- Landreneau RJ, De Giacomo T, Mack MJ, Hazelrigg SR, Ferson PF, Keenan RJ, Luketich JD, Yim AP, Coloni GF. Therapeutic video-assisted thoracoscopic surgical resection of colorectal pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Dec; 18(6):671-6; discussion 676-7.
- Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Rami Porta R, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Nov; 30: 787- 792.
- Lee WS, Yun HR, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Joh JW, Park YS, Kang WK. Treatment outcomes of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Aug; 23(8 Pt 2):e367-72. Epub 2007 Dec 16.
- Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Yun HR, Kim J, Kim K, Shim YM. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Jun; 22(6):699-704. Epub 2006 Nov 16.
- Lehnert TKH, Duck M et al. Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 241–243.
- Limmer S, Oevermann E, Killaitis C, Kujath P, Hoffmann M, Bruch HP. Sequential surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Nov; 395(8):1129-38. Epub 2010 Feb 18.
- Limmer S, Unger L. Optimal management of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 Oct;11(10):1567-75.
- Lin BR, Chang TC, Lee YC, Lee PH, Chang KJ, Liang JT. Pulmonary resection for colorectal cancer metastases: duration between cancer onset and lung metastasis as an important prognostic factor. *Ann Surg Oncol.* 2009 Apr; 16(4):1026-32. Epub 2009 Jan 29.
- Lindner M, Kopp R, Strauss T, Winter H. Chirurgie von Lungenmetastasen. In: Prof. Dr. med. R.M. Huber Hrsg. *Manual Tumoren der Lunge und des Mediastinums.* 8. Aufl. Tumorzentrum München: Zuckerschwerdt Verlag; 2009: 96-110.
- Loeche F, Kobinger S, Hatz RA, Helmberger T, Loehrs U, Fuerst H. Value of systematic mediastinal lymph node dissection during pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2001 Jul; 72(1):225-9.
- McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg.* 1992 May; 53(5):780-5; discussion 785-6.
- McCormack PM, Bains MS, Begg CB, Burt ME, Downey RJ, Panicek DM, Rusch VW, Zakowski M, Ginsberg RJ. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg.* 1996 Jul; 62(1):213-6; discussion 216-7.
- Meimarakis G, Angele MK, Schneider C, Weidenhagen R, Kalaitzis N, Molki A, Jauch KW, Hatz R, Winter H. Impact of systematic lymph node dissection in the resection of pulmonary metastases of solid extrapulmonary tumours. *Zentralbl Chir.* 2010 Dec;135(6):556-63. Epub 2010 Nov 8.
- Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, D'Angelica M, Fong Y, Blumgart LH, DeMatteo RP. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg.* 2007 Aug; 205(2):231-8.
- Mongil Poce R, Pagés Navarrete C, Ruiz Navarrete JA, Roca Fernández J, Arrabal Sánchez R, Benítez Doménech A, Fernández de Rota Avecilla A, Fernández Bermúdez JL. Survival analysis of resection of lung metastases from colorectal cancer. *Arch Bronconeumol.* 2009 May; 45(5):235-9. Epub 2009 Apr 22.

- Mori M, Tomoda H, Ishida T, Kido A, Shimono R, Matsushima T, Kuwano H, Sugimachi K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. Special reference to repeated pulmonary resections. *Arch Surg.* 1991 Oct; 126(10):1297-301; discussion 1302.
- Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest.* 1997 Jun; 111(6):1718-23. [zitiert am 02.10.2012] <http://www.springermedizin.at/artikel/26351-multimodale-therapie-bei-nscl>.
- Müller K, Respondek M, Pulmonary Metastases: Pathological Anatomy. *Lung.* 1990; Suppl: 1137-1144.
- Murakami G, Tanaguchi I. Histological heterogeneity and intra nodal shunt flow in lymph nodes from elderly subjects: a cadaveric study. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11: 279-284.
- Mutsaerts EL, Zoetmulder FA, Meijer S, Baas P, Hart AA, Rutgers EJ. Outcome of thoracoscopic pulmonary metastasectomy evaluated by confirmatory thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 230-233.
- Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y, Yokoyama N, Suda T, Hatakeyama K. Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. *J Am Coll Surg.* 2001 Aug; 193(2):153-60.
- Nakas A, Klimatsidas MN, Entwisle J, Martin-Ucar AE, Waller DA. Video-assisted versus open pulmonary metastasectomy: the surgeon's finger or the radiologist's eye?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Sep; 36(3):469-74. Epub 2009 May 22.
- No authors listed. Chemotherapy of metastatic colorectal cancer. *Prescrire Int.* 2010 Oct; 19(109):219-24.
- Olmez OF, Cubukcu E, Bayram AS, Akcali U, Evrensel T, Gebitekin C. Clinical outcomes of lung metastasectomy in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012 February 21; 18(7): 662–665.
- Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, Saltz L, Park B, Flores R, Rizk N, Bains MS, Dycoco J, D'Amico TA, Harpole DH, Kemeny N, Rusch VW, Downey R. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jun; 87(6):1684-8.
- Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases-- The international Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 113: 37-49.
- Pfannschmidt J, Egerer G, Bischof M, Thomas M, Dienemann H. Lungenmetastasen – Möglichkeiten chirurgischer Intervention, *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109(40): 645-51; DOI: 10.3238/arztebl.2012.0645.
- Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H, Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2010 Jun; 5(6 Suppl 2):S172-8. Review.
- Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg.* 2006 Feb; 81(2):448-54.
- Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: Experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126: 732-739.
- Pogrebniak HW, Pass HI. Initial and reoperative pulmonary metastasectomy: indications, technique, and results. *Seminars in surgical oncology.* 1993 Mar-Apr; 9 (2):142-9.
- Poston GJ et al. OncoSurge: a strategy for improving respectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (28): 7125–7134 (EBM-Grad: II a).

- Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeier A, von Stillfried D, Schmiegeler W. Efficacy of a Nationwide Screening Colonoscopy Program for Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012 Jun;142(7):1460-7.e2.
- Rama N, Monteiro A, Bernardo JE, Eugénio L, Antunes MJ. Lung metastases from colorectal cancer: surgical resection and prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35: 444-449.
- Rau B, Kandioler D, Stamatis G. Lungenmetastasen. In: Gnant M, Schlag PM Hrsg. *Chirurgische Onkologie Strategien und Standards für die Praxis*. 1. Aufl. Wien: Springer; 2008: 133-143.
- Remy-Jardin J, Remy-Jardin M, Giraud F. Pulmonary nodules: Detection with thick section spiral CT versus conventional CT. *Radiology*. 1993; 187: 513–520.
- Riquet M, Hidden G, Debesse B. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989 Apr; 97(4):623-32.
- Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, et al. Is surgery for multiple lung metastases reasonable? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131: 1236–1242.
- Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, Nakamura T, Tanaka Y, Masuda T, et al. Recurrence patterns after curative resection of colorectal cancer in patients followed for a minimum of ten years. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50: 1362e6.
- Saito Y, Omiya H, Kohno K, Kobayashi T, Itoi K, Teramachi M, Sasaki M, Suzuki H, Takao H, Nakade M. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Nov; 124(5):1007-13.
- Santiago A, Jelen U, Ammazalorso F, Engenhart-Cabillic R, Fritz P, Mühlhnickel W, Enghardt W, Baumann M, Wittig A. Reproducibility of target coverage in stereotactic spot scanning proton lung irradiation under high frequency jet ventilation. *Radiother Oncol*. 2013 Oct;109(1):45-50. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.013. Epub 2013 Oct 12.
- Schirren J (1995) Die systematische mediastinale Lymphknotendisektion beim Bronchialkarzinom Indikation, Technik und Ergebnisse [Habilitationsschrift]. Heidelberg: Fakultät für klinische Medizin I der Medizinischen Gesamtfakultät der Ruprechts- Karl-Universität zu Heidelberg.
- Schirren J, Bergmann T, Beqiri S, Bölükbas S, Fissler- Eckhoff A, Vogt- Moykopf I. Lymphatic Spread in Resectable Lung Cancer: Can we trust in a Sentinel Lymph Node?. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 54: 373-380. b
- Schirren J, Cuénoud PF, Bülzebruck H, Krysa S, Branscheid D, Müller KM, Vogt-Moykopf I. [Surgery for bronchial carcinoma with mediastinal lymph node involvement]. *Ann Chir*. 1994 a; 48(9):852-61. a
- Schirren J, Eberlein M, Fischer A, Bölükbas S. The role of sleeve resections in advanced nodal disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Nov; 40(5):1157-63. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.02.037. Epub 2011 Mar 31.
- Schirren J, Krysa S, Trainer S, Bülzebruck H, Wassenberg D, di Rienzo N, Branscheid D, Vogt-Moykopf I. Die Technik der systematischen Lymphadenektomie beim Bronchialkarzinom unter besonderer Berücksichtigung des linken Hemithorax. *Z. Herz-, Thorax-, Gefäßchir*. 1993; 7: 178-183.
- Schirren J, Muley T, Schneider P, Kugler C, Trainer C, Bülzebruck H, Vogt-Moykopf I. Chirurgische Therapie der Lungenmetastasen. Drings P, Vogt-Moykopf I Hrsg. *Thoraxtumoren, Diagnostik - Staging -gegenwärtiges Therapiekonzept*. 2. Aufl. Heidelberg: Springer; 1998: 640-669.
- Schirren J, Muley T, Trainer S, Trainer C, Rick O, Vogt-Moykopf I. Chirurgische Therapie von Lungenmetastasen. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K Hrsg. *Kompandium Internistische*

Onkologie. 4. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2006: 958-993. a

Schirren J, Richter W, Schneider P, Vogt- Moypkopf I. Grundlagen und Ergebnisse der systematischen Lymphknotendisektion beim operierten Bronchialcarcinom. Der Chirurg. 1996; 67: 869- 876.

Schirren J, Trainer S, Schneider P, Hendricks H, Müller K.-M., Vogt- Moypkopf I. Sind videoassistierte thorakoskopische Resektionsverfahren in der onkologischen Chirurgie vertretbar?. Der Chirurg. 1994; 65: 664-670. b

Schirren J, Wasserberg D, Cuenond R, Trainer S, Bülzebruck H, Richter W, Vogt- Moypkopf I. Surgical therapy of lung metastases. Der Radiologe. 1994; 34: 562-568. c

Schlag PM et al. Kolorektale Karzinome Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie, Tumorzentrum Berlin e.V. Hrsg. 3.Aufl. 2006 [zitiert am 20.03.2012] http://www.tzb.de/leitlinien/download/tzb_leitlinien_kk.pdf.

Schmiegel W, Bechstein WO. Kolorektales Karzinom. In: Caspary W F, Mössner J, Stein J, Hrsg. Therapie gastroenterologischer Krankheiten. 1. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005: 326- 341.

Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D et al. Update S3-guideline "Kolorektales Karzinom" 2008. Z Gastroenterol. 2008; 46: 1-73.

Schmoll HJ, Arnold D. Kolorektales Karzinom. In: Schmoll H.-J, Höffken K, Possinger K, Hrsg. Kompendium Internistische Onkologie Teil 2, 4.Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2006: 3787-3937.

Schüle S, Dittmar Y, Knösel T, Krieg P, Albrecht R, Settmacher U, Altendorf-Hofmann A. Long-term results and prognostic factors after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2012 Aug 11. [Epub ahead of print].

Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, Taylor BR, Langer B, Gallinger S, Wei AC. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg. 2006 Mar; 202(3):468-75. Epub 2006 Jan 18.

Shields TW. Lymphatics of the lungs. In: Shields TW,LoCicero J III, Ponn RB, eds. General thoracic surgery. 5th ed. Philadelphia: PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 77–90.

Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, 2007 [zitiert am 25.02.2012] <https://www.ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1022599>.

Stevelin H, Stamatis G, Costabel U. Lungenresektionen Postoperative Folgezustände. Internist. 2007; 48:597–605.

Suemitsu R, Takeo S, Kusumoto E, Hamatake M, Ikejiri K, Saitsu H. Results of a Pulmonary Metastasectomy in Patients with Colorectal Cancer. Surg Today. 2011; 41:54–59.

Szöke T, Kortner A, Neu R, Grosser C, Sziklavari Z, Wiebe K, Hofmann HS. Is the mediastinal lymphadenectomy during pulmonary metastasectomy of colorectal cancer necessary?. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2010; 10: 694-699.

Takakura Y, Miyata Y, Okajima M, Okada M, Ohdan H. Short disease-free interval is a significant risk factor for intrapulmonary recurrence after resection of pulmonary metastases in colorectal cancer. Colorectal Disease. 2010 Jul; 12(7 Online):e68-75. Epub 2009 Oct 19.

The Japan Lung Cancer Society: The General Rule for Clinical and Pathological Record of Lung Cancer.4th Edition. Tokyo, Japan, Kanehara, November 1995

Thomford N R, Woolner L B, Clagett O T. The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1965; 49:357-363.

Tomaselli F. Lungenmetastasen-chirurgie des Nierenzellkarzinoms aus der Sicht des

- Thoraxchirurgen. Journal für Urologie und Urogynäkologie. 2002; 9: 48-49.
- Tsukioka T, Nishiyama N, Iwata T, Nagano K, Izumi N, Mizuguchi S, et al. Pulmonary metastasis from colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 55: 455–60.
- Van der Veen AH, van Geel AN, Hop WC, Wiggers T. Median sternotomy: the preferred incision for resection of lung metastases. *European Journal of Surgery*. 1998 Jul; 164(7):507-12.
- Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Präuer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2004 Aug; 91(8):1066-71.
- Vogt-Moykopf I, Meyer G, Merkle NM, Bülzebruck H, Langsdorf M. Late results of surgical treatment of pulmonary metastases. *The thoracic and cardiovascular Surgeon*. 1986 Nov; 34 Spec No 2:143-8.
- Vogt-Moykopf I, Krysa S, Bülzebruck H, Schirren J. Surgery for pulmonary metastases. The Heidelberg experience. *Chest Surg Clin N Am*. 1994 Feb;4(1):85-112.
- Watanabe S, Asamura H. Lymph node dissection for lung cancer: significance, strategy, and technique. *J Thorac Oncol*. 2009 May;4(5):652-7. doi: 10.1097/JTO.0b013e31819cce50.
- Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2009 Sep; 96(9):1058-65.
- Weinlechner J. Tumoren an der Brust und deren Behandlung (Resektion der Rippen, Eröffnung der Brusthöhle, partielle Entfernung der Lunge). *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 1882; 20-21.
- Welter S, Cheufou D, Sommerwerck U, Maletzki F, Stamatis G. Changes in lung function parameters after wedge resections: A prospective evaluation of metastasectomy patients. *Chest*. 2012 (Epub ahead of print).
- Welter S, Jacobs J, Krbek T, Poettgen C, Stamatis G. Prognostic impact of lymph node involvement in pulmonary metastases from colorectal cancer. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2007; 31: 167—172.
- Yamamoto Y, Hirata T, Fukuse T, Yokomise H, Ike O, Mizuno H, Wada H, Hitomi S, Nakamura T, Shimizu Y. [Diagnosis and surgical treatment of metastatic lung tumors]. *Gan To Kagaku Ryoho*. Cancer and chemotherapy. 1996 Sep; 23(10):1248-54.
- Younes RN, Gross JL, Deheinzeln D. Surgical Resection of Unilateral Lung Metastases: Is Bilateral Thoracotomy Necessary?. *World Journal of Surgery*. 2002 Sep;26(9):1112-6.
- Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG, Bazterargui N, Izquierdo JM, Hernández CJ, Enriquez-Navascués JM, Emparanza JI. Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Sep; 37(9):786-90. Epub 2011 Jul 2.
- Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007; 132: e42- e44; Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Zink S, Kayser G, Gabius HJ, Kayser K. Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Jun; 19(6):908-13.

Anlagen

Anlage 1:

HSK
Dr. Horst Schmidt Klinik

OPERATIONSKONFERENZ
Klinik für Thoraxchirurgie – Priv.-Doz. Dr. J. Schirren

Patientenetikett hier aufkleben

Name _____

Vorname _____ Station _____

Geb.-Datum _____ Patienten-Nr. _____

☐ Erstbehandlung
☐ Folgebehandlung / OP intern
☐ Folgebehandlung / OP extern

Datum: _____

Station: _____

Geschlecht: ☐ männlich ☐ weiblich

Blutgruppe: _____

Größe:

Gewicht:

Karnofsky:
(nur bei Tumorpatienten)

DIAGNOSE: _____

TNM praeop.: _____

Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

kardial

☐ Herz-Rhythmusstörung
☐ Herz-Schrittmacher
☐ KHK
☐ Herzinfarkt
☐ Herzinsuffizienz
☐ _____

☐ pulmonal: _____
☐ renal: _____
☐ hepatisch: _____
☐ gastrointestinal: _____
☐ sonstige: _____

Gefäßstatus

☐ Carotis-Stenose
☐ AVK
☐ Hypertonie
☐ Diabetes mellitus
☐ Alkohol (regelmäßig)
☐ Nikotin pack years

DIAGNOSTIK

☐ Schichtaufnahmen
☐ CT Schädel
☐ CT Abdomen
☐ CT Thorax

☐ BRSK
☐ MESK
☐ THSK
☐ NMR

☐ DSA/Angiographie
☐ PET
☐ Ultraschall
☐ Echokardiographie

☐ Knochen-Szintigramm
☐ Bronchographie
☐ Sonstige _____

PNEUMOLOGISCHER STATUS präoperativ

VK l

FEV1 l

Ruhe PaO2 Torr

PaCO2 Torr

Belastung Torr

Watt min

Perfusions-Szintigrafie rechts % links %

VORBEHANDLUNG a) jetzige Erkrankung

☐ OP Datum:

☐ Chemotherapie Datum: Anzahl Zyklen

☐ Radiotherapie
☐ Hormontherapie
☐ _____

VORBEHANDLUNG b) Grunderkrankung (bei Metastasen : Primärtumor)

☐ OP Datum:

☐ Chemotherapie Datum: Anzahl Zyklen

☐ Radiotherapie
☐ Hormontherapie
☐ _____

PROCEDERE: _____


OP-STRATEGIE: _____

Unterschrift

Anlage 2:

HSK Klinik für Thoraxchirurgie – Prof. Dr. med. Joachim Schirren
Operationsdokumentation

Verbundenes Unternehmen der
RHÖN-KLINIKUM
KARTENGESSELLSCHAFT

Patientenetikett hier aufkleben 

Name _____
Vorname _____ Station _____
Geb.-Datum _____ Patienten-Nr. _____

Dringlichkeit: ☐ Elektiv-OP ☐ Not-OP
Eingriffsart: ☐ Ersteingriff ☐ Reeingriff Rezidiv
☐ Reeingriff Kompl. ☐

Zugangsweg
☐ lat. Thorakotomie
☐ Sternotomie
☐ transvers. Thorakotomie
☐ Doppelthorakotomie
☐ thorakoskop. OP
☐ thorakoskop. OP-Versuch
☐ MESK
☐ THSK
☐ sonst.

Seite
☐ rechts
☐ links
☐ median

OP-Datum _____ Saal _____
Pat.-Übernahme um _____ v. St. _____
Anästhesiebeginn/-ende _____ / _____
Schnitt/Naht _____ / _____
Rückübernahme um _____ n. St. _____
freier Bericht ☐ ja ☐ nein

OP-Indikation Diagnose

	intraop.	SS	endgültig
Tumor/RH unklarer Genese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V. a. Karzinom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Karzinom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rezidiv Lungenkarzinom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metastasen woher? _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rezidiv Metastasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pleuratumor/Mesotheliom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mediastinaler Tumor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Entzündungen/TBC/Bronchiektasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bullae/Zysten/Pneumothorax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Empyem/Abzess	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronchusstumpfsuffizienz/Fistel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trachea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sonstige _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Art des Eingriffs: ICPM

H-1 ☐ - ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ H-2 ☐ - ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

	OLR	MLR	ULR	OLL	ULL
<input type="checkbox"/> Keil-/atyp. Segmentresektion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Enukleation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> anatom. Segmentresektion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Lobektomie/Bilobektomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Pneumonektomie	<input type="checkbox"/> re			<input type="checkbox"/> li	
<input type="checkbox"/> Pleuropneumonektomie	<input type="checkbox"/> re			<input type="checkbox"/> li	
<input type="checkbox"/> Pleurektomie	<input type="checkbox"/> re			<input type="checkbox"/> li	
<input type="checkbox"/> Dekortikation	<input type="checkbox"/> re			<input type="checkbox"/> li	
<input type="checkbox"/> Andere Organe (z.B. Schilddrüse, Ösophagus)					
<input type="checkbox"/> sonst.					

Lymphknoten-Entfernung

	aufgesucht/ nicht vorhanden	entfernt	patholog. Befund
	re	li	re
N2-LYMPHKNOTEN			
Oberes Mediastinum			
1 Hoch mediastinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Hoch paratracheal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Prävasculär und retratracheal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Tief paratracheal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aortale Lymphknoten			
5 Subaortal (Aorto-pulmonales Fenster)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Paraaortal (absteigende Aorta oder Phrenicus)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unteren Mediastinum			
7 Subcarinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Paraösophageal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Ligamentum pulmonale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
N1-LYMPHKNOTEN			
10 Hilär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Interlobär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 Lobär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 Segmental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 Subsegmental	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Postoperative Bronchoskopie
☐ ja ☐ nein

Beurteilung der Radikalität (chirurgisch)
☐ makr. radikal ☐ palliativ ☐ PTH ☐ Thorakotomie R _____

Beurteilung der Radikalität (histopathologisch)
☐ mikr. radikal ☐ mikr. nicht radikal

Bronchus-Naht
☐ Handnaht ☐ Stapler

☐ Deckung des Bronchialstumpfes/-anastomose _____

Erweiterungen

am Bronchialbaum
☐ klassische Manschette
☐ Y-Manschette
☐ Bifurkationsresektion
☐ Trachea-Resektion
☐ sonst. _____

am Gefäßbaum
☐ A. pulmonalis
☐ Vollmanschette
☐ tangential/sonstige
☐ V. pulmonalis
☐ Vollmanschette
☐ tangential/sonstige
☐ V. azygos
☐ V. cava superior
☐ Intraperikard. Abs.
☐ mit Vorhofanteilen
☐ ohne Vorhofanteile
☐ Gefäßprothese
☐ sonst. _____

sonst. Erweiterungen
☐ Vorhof
☐ Perikard
☐ Zwerchfell
☐ Pleura
☐ Rippen
☐ Brustwand
☐ Ösophagus
☐ Laparotomie/Omentum
☐ sonst. _____

Defektdeckung/-größe

1 keine/prim. Naht	
2 Goretex	_____ x _____ cm
3 Pleura	_____ x _____ cm
4 Perikard	_____ x _____ cm
5 Dura mater	_____ x _____ cm
6 Marlex	_____ x _____ cm
7 Vicryl	_____ x _____ cm
8 Omentum	_____ x _____ cm
9 sonst.	_____ x _____ cm

Operateure:
1. _____
2. _____
3. _____

Anästhesist:
1. _____
2. _____

OP-Schwester/OP-Pfleger:
1. _____
2. _____

Anästhesie-Schwester/-Pfleger:
1. _____
2. _____

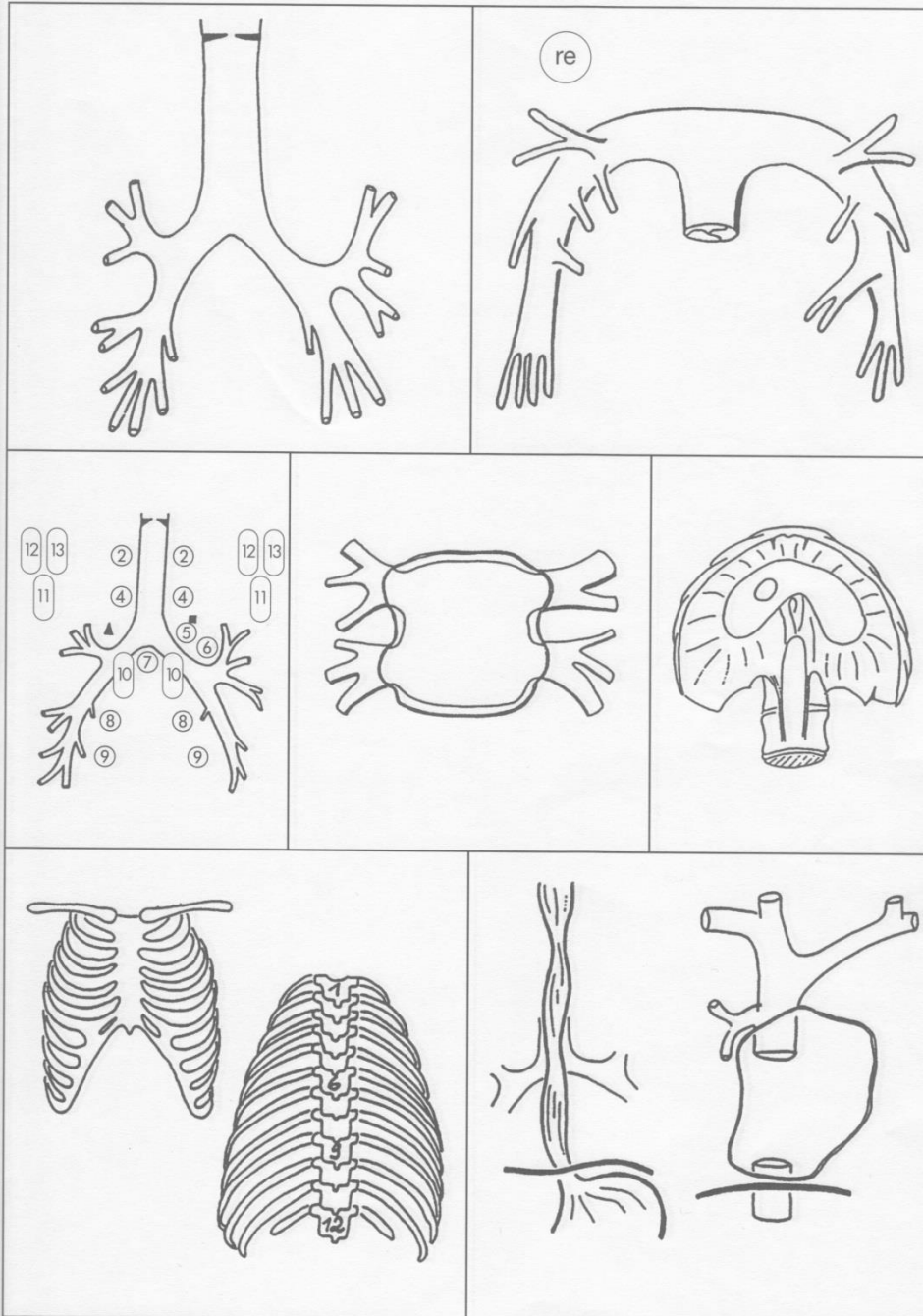
HSK-2314 11.12.02

Anlage 3:

DOKUMENTATION DER KOMPLIKATIONEN			
Intraoperative Komplikationen (chirurg. Komplikationen) <input type="checkbox"/> Einriß zentraler Gefäße <input type="checkbox"/> Rhythmusstörungen (kreislaufrelevant) <input type="checkbox"/> Herzinfarkt <input type="checkbox"/> HKST Therapie erfolgreich <input type="checkbox"/> HKST Therapie erfolglos/Ursache _____ <input type="checkbox"/> sonstige _____ <input type="checkbox"/> regelrechter OP-Verlauf		Blutverlust intraoperativ <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> ml	
		Blutersatz intraoperativ Fremdblut <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> ml Eigenblut <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> ml	
Postoperative Komplikationen <input type="checkbox"/> regelrechter postop. Verlauf <input type="checkbox"/> pT <input type="checkbox"/> pN <input type="checkbox"/> Mpulm <input type="checkbox"/> Mextra <input type="checkbox"/> Cextra			
Chirurgische: <input type="checkbox"/> Nachblutung, therapiebedürftig <input type="checkbox"/> Stumpf-Anastomosen-Insuffizienz <input type="checkbox"/> Sero-/Pneumothorax <input type="checkbox"/> Parenchymfistel, therapiebedürftig <input type="checkbox"/> Chylothorax <input type="checkbox"/> Recurrensparese <input type="checkbox"/> Phrenicusporese <input type="checkbox"/> _____		Kardiale Komplikationen: <input type="checkbox"/> Rhythmusstörung (kreislaufrelevant) <input type="checkbox"/> Herzinfarkt <input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Lungenembolie <input type="checkbox"/> HKST Therapie erfolgreich <input type="checkbox"/> HKST Therapie nicht erfolgreich <input type="checkbox"/> _____	
Intensivbehandlungstage <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> Tage	Blutersatz postoperativ <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> ml	Drainageverweildauer <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> Tage	
Infekte: <input type="checkbox"/> Wundinfekt <input type="checkbox"/> Pleuraempyem mit Bronchusfistel <input type="checkbox"/> Pleuraempyem ohne Bronchusfistel <input type="checkbox"/> Bronchusfistel ohne Infekt <input type="checkbox"/> _____		Kreislauf-Komplikationen: <input type="checkbox"/> hämorrhagischer Schock <input type="checkbox"/> septischer Schock <input type="checkbox"/> cardiogener Schock <input type="checkbox"/> _____	
Pulmonale Komplikationen: <input type="checkbox"/> Sekretretention/Atelektase, therapiebedürftig <input type="checkbox"/> Lungenödem <input type="checkbox"/> Pneumonie <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> respiratorische Insuffizienz, beatmungspflichtig <input type="checkbox"/> _____		Kreislauf-Komplikationen: <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Lebersversagen <input type="checkbox"/> Nierenversagen <input type="checkbox"/> Gastro-intestinale Blutung <input type="checkbox"/> cerebro-vasculäre Insuffizienz <input type="checkbox"/> Alkoholdelir <input type="checkbox"/> Thrombose <input type="checkbox"/> _____	
<input type="checkbox"/> Exitus letalis Ursache: <input type="checkbox"/> kardial <input type="checkbox"/> OP-Folge <input type="checkbox"/> Sektion <input type="checkbox"/> pulmonal <input type="checkbox"/> _____			
Maßnahmen, chirurgisch: <input type="checkbox"/> sekundäre Drainage <input type="checkbox"/> Minitracheotomie <input type="checkbox"/> Tracheotomie <input type="checkbox"/> Bronchus-/Tracheaverschluß <input type="checkbox"/> Rethorakotomie am: <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <input type="checkbox"/> Wundrevision <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> Thromboseprophylaxe <input type="checkbox"/> Antibiotikaprophylaxe		Sonstige: <input type="checkbox"/> BRSK-Absaugung <input type="checkbox"/> KPDA <input type="checkbox"/> Langzeit-Sedierung <input type="checkbox"/> Antikoagulation <input type="checkbox"/> Hämofiltration <input type="checkbox"/> Cytostase <input type="checkbox"/> Beatmung <input type="checkbox"/> Pulmonalkatheter <input type="checkbox"/> endoskopische Fibrinverklebung <input type="checkbox"/> Wiederaufnahme auf Intensivstation <input type="checkbox"/> Reintubation	

Anlage 4:

OP-SKIZZEN



Bitte Nahtmaterial und Resektionsausmass (in mm) eintragen und einzeichnen
(Bsp.: 20 mm Einzelknopfnah 4/0 PDS)

Lebenslauf entfernt

Lebenslauf entfernt

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen und Herren in Mainz:

Bartsch, Beetz, Betz, Bhakdi, Blettner, Düber, Förstermann, Galle, Giese, Grabbe, Jansen, Jansky, Kirkpatrick, Koelbl, Lackner, Lang, Laubach, Letzel, Lieb, Luhmann, Lutz, Mann, Münzel, Paul, Pfeiffer, Rommens, Schier, Schreckenberger, Schönhense, Schulte, Theobald, Thüroff, Trotter, Urban, Vahl, Weber, Werner, Zepp, Zipp

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J. Schirren, dem Direktor der Klinik für Thoraxchirurgie der Dr. Horst- Schmidt- Klinik Wiesbaden, der mir die Durchführung meiner Doktorarbeit an seiner Klinik ermöglichte und bei der Verwirklichung sehr mitgeholfen hat.

Außerdem bedanke ich mich sehr bei meinem Betreuer PD Dr. Servet Bölükbas, der mir bei meinen Fragen und Problemen zur Seite stand und mich bei allem unterstützt und hilfsbereit betreut hat.

Zudem möchte ich mich bei den ehemaligen Sekretärinnen der Thoraxchirurgie, Frau Noll und Frau Müller bedanken, die mich immer mit Akten, Pathologiebefunden und Faxe versorgt haben.

Weiter möchte ich mich bei Birgit Burkhardt bedanken, die mir mit ihren Computerkenntnissen sehr weiter geholfen hat und mir dadurch viele Nerven erspart geblieben sind.

Bei Dennis Buckart bedanke ich mich für die viele Tinte und das viele Papier.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mir immer zur Seite standen.

Besonders danke ich auch meiner Freundin Lisa für ihre Art mich immer wieder zu beruhigen und mich so nett zu unterstützen.

Ehrenwörtliche Erklärung

„Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel Die Prävalenz von Lymphknotenmetastasen und prognostische Faktoren bezogen auf das Langzeitüberleben nach pulmonaler Metastasektomie bei kolorektalem Karzinom in der Klinik für Thoraxchirurgie der Horst- Schmidt- Klinik in Wiesbaden unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med Schirren mit Unterstützung durch PD. Dr. med Bölükbas ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wird in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Annals of Thoracic Surgery (Bölükbas S, Sponholz S, Kudelin N, Eberlein M, Schirren J. The Prevalence of Lymph Node Metastases and Factors affecting Long-term survival after Pulmonary Metastasectomy for Colorectal Cancer. Ann Thorac Surg. 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.02.026>).“

Wiesbaden, den 09.04.2014

Stefan Sponholz